



Conception, fabrication de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable reposant sur les principes d'électromouillage sur diélectrique et de diélectrophorèse liquide

Raphaël Renaudot

► To cite this version:

Raphaël Renaudot. Conception, fabrication de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable reposant sur les principes d'électromouillage sur diélectrique et de diélectrophorèse liquide. Biotechnologies. Université de Grenoble, 2013. Français. NNT : 2013GRENY080 . tel-00930162

HAL Id: tel-00930162

<https://theses.hal.science/tel-00930162>

Submitted on 14 Jan 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Physique pour les Sciences du Vivant**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

« **Raphaël RENAUDOT** »

Thèse dirigée par **Dominique COLLARD** et **Vincent AGACHE**
préparée au sein du **Laboratoire BioChip and BioPackaging,**
CEA-LETI
dans l'**École Doctorale de Physique Grenoble**

Conception, fabrication de puces micro-fluidiques à géométrie programmable et reconfigurable reposant sur les principes d'électromouillage sur diélectrique et de diélectrophorèse liquide

Thèse soutenue publiquement le **6 Novembre 2013**,
devant le jury composé de :

Dr. Xavier GIDROL

Directeur de recherche INRIA et CEA-IRTSV Grenoble, Président

Prof. Patrick TABELING

Directeur de recherche CNRS, ESPCI Paris, Rapporteur

Prof. Jean Louis VIOVY

Directeur de recherche CNRS, Institut Curie Paris, Rapporteur

Prof. Vincent SENEZ

Directeur de recherche CNRS, IEMN Lille, Membre

Dr. Pierre JOSEPH

Enseignant chercheur CNRS, LAAS Toulouse, Membre

Prof. Dominique COLLARD

Directeur de recherche CNRS, LIMMS-IIS Tokyo, Membre

Dr. Vincent AGACHE

Chercheur CEA, Grenoble, Membre



Remerciements



u terme de cette thèse, je tiens à exprimer mes sincères remerciements envers toutes les personnes qui ont contribué au bon déroulement de ce projet.

En premier lieu, je tiens à remercier Jean Chabal, Daniel Vellou et Christine Peponnet, qui m'ont accueilli au sein du Département des microTechnologies pour la Biologie et la Santé au CEA-LETI et au sein du Service Bio-System on Chip, et permis de réaliser mon projet dans les meilleures conditions. Je souhaite également remercier chaleureusement Patrice Caillat et Christine Louis pour leur accueil dans le Laboratoire des Composants Intégrés pour le Vivant et le Laboratoire BioChip et BioPackaging du CEA-LETI.

Ensuite, je souhaite exprimer une profonde gratitude à l'ensemble des membres du jury pour l'intérêt porté à ce travail de thèse en acceptant de l'évaluer. Je remercie vivement Xavier Gidrol d'avoir présidé ce jury de thèse, ainsi que Jean-Louis Viovy et Patrick Tabeling d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Je remercie profondément Vincent Senez et Pierre Joseph, examinateurs de la thèse, et Cyril Delattre, invité, pour leur présence dans ce jury.

D'autre part, je suis profondément reconnaissant envers Vincent Agache, encadrant de la thèse, exemplaire à mon sens, qui m'a beaucoup appris sur le plan scientifique et humain. De la même manière, je tiens à remercier chaleureusement Dominique Collard, pour avoir assuré pleinement le rôle de directeur de thèse, et m'avoir accueilli et placé dans les meilleures conditions lors de mes séjours au LIMMS à l'Université de Tokyo.

J'en profite pour remercier également Hiroyuki Fujita, professeur à l'Université de Tokyo, de m'avoir ouvert les portes de son laboratoire ainsi que les chercheurs, techniciens et secrétaires du Fujita Laboratory et du LIMMS. Plus particulièrement un grand merci à Momoko Kumemura, Laurent Jalabert, Bruno Daunay et Pierre Lambert qui ont été d'une grande aide, non seulement lors de mes séjours tokyoïtes mais aussi tout au long de la thèse lors de nos échanges par mail ou téléphone.

En outre, je tiens à remercier l'ensemble des personnes du service SBSC qui ont contribué de près à ce projet de thèse. En particulier, j'aimerais exprimer mes sincères remerciements à Yves Fouillet pour ses conseils et ses idées, à Martine Cochet et François Baleras pour l'aspect conception et fabrication en salle blanche, à Thomas Nguyen pour son très bon travail lors de son stage, à Gaël Castellan pour les dépôts SiOC, Manu Alessio pour la sérigraphie, Amélie Bellemin-Comte et Guillaume Costa.

Je souhaite également remercier chaleureusement Fabien Abeille, François Boizot, Jean Berthier, Emilie Bisceglia, Frederic Bottausci, Nadine David, Dorothée Jary, Olivier Girard, Christophe Le Goaller, Guillaume Laffite, Denis Mariolle, Florence Rivera, Arnaud Rival, Jean Maxime Roux et Daniele Sette.

Pour finir, un grand merci à ma famille et mes amis.

Table des matières

TABLE DES MATIERES	4
GLOSSAIRE.....	6
INTRODUCTION GENERALE.....	9
1. CHAPITRE 1 : ÉTAT DE L'ART, CONTEXTE ET OBJECTIFS DU SUJET DE THESE	13
1.1. Etat de l'art	14
1.1.1. Lab-on-a-chip et microfluidique en microsystemes	14
1.1.1.1. Les Lab-On-a-Chip (LOC).....	14
1.1.1.2. La microfluidique en microsystemes	17
1.1.2. Focus sur la microfluidique digitale: electrowetting on dielectrics (EWOD) et liquid dielectrophoresis (LDEP)	20
1.1.2.1. L'électromouillage sur diélectrique (EWOD).....	20
1.1.2.2. La diélectrophorèse liquide (LDEP)	31
1.1.3. La microfluidique versatile, programmable et reconfigurable	39
1.2. Vers de nouvelles méthodes de fabrication de puces microfluidiques	42
1.3. La démarche scientifique	46
1.3.1. La maîtrise de la technique LDEP	46
1.3.2. Le couplage des techniques EWOD et LDEP sur un même composant ...	47
1.3.3. La microfluidique à géométrie programmable et reconfigurable	48
1.4. Références	50
2. CHAPITRE 2 : LA DIELECTROPHORESE LIQUIDE.....	54
2.1. Principe, théorie et modèle électromécanique	56
2.2. Optimisation de la technologie LDEP	64
2.2.1. Fabrication des puces LDEP	64
2.2.2. Influence des propriétés des empilements diélectriques sur les tensions d'actionnements LDEP	66
2.2.3. Influence des propriétés des empilements diélectriques sur la résistance aux champs électriques	68
2.2.4. Influence de la géométrie des électrodes sur l'actionnement LDEP	69
2.2.5. Influence de la conductivité du liquide sur l'actionnement LDEP	69
2.2.6. Influence des tensions d'actionnements sur la vitesse des doigts de liquide 72	
2.2.7. Influence des propriétés de surface des couches diélectriques sur le phénomène de formation de gouttes par LDEP	78

2.2.8. Discussion et conclusion à propos de l'optimisation de la LDEP par rapport à l'état de l'art	80
2.3. Application : la fonctionnalisation de surface utilisant la LDEP.....	84
2.4. Conclusion.....	88
2.5. Références	89
3. CHAPITRE 3 : LA MICROFLUIDIQUE A GEOMETRIE PROGRAMMABLE ET RECONFIGURABLE	91
3.1. Couplage des technologies EWOD et LDEP sur un même composant fluidique 93	
3.2. Fabrication de moules réutilisables et à géométrie programmable pour la fabrication de puces microfluidiques en PDMS	101
3.3. Fabrication de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable.....	105
3.4. Conclusion.....	109
3.5. Références	110
4. CHAPITRE 4 : PERSPECTIVES	111
4.1. Puces à géométrie programmable et reconfigurable sur support souple.....	112
4.1.1. Enjeux et objectifs	112
4.1.2. Fabrication des composants	114
4.2. Fonctionnalisation de MEMS/NEMS utilisant la LDEP	117
4.2.1. Enjeux et objectifs	117
4.2.2. Fabrication des composants	119
4.2.2.1. La LDEP en dimension submicronique.....	119
4.2.2.2. Couplage des technologies MEMS et LDEP	121
4.2.3. Résultats préliminaires	123
4.2.3.1. La LDEP en dimension submicronique.....	123
4.2.3.2. Couplage des technologies MEMS et LDEP	126
4.3. Conclusion.....	127
4.4. Références	128
CONCLUSION GENERALE	129
ANNEXES	132
Annexe A : Technologies des puces silicium	132
Annexe B : Jeu de masques et description des designs	140
Annexe C : Communications scientifiques.....	146

Glossaire

Acronymes	Signification
AC	Alternative current
AFM	Atomic force microscopy
ALL	Advanced Liquid Logic
ALD	Atomic layer deposition
BSS	Bacillus Subtilis spore
CAO	Conception assistée par ordinateur
CMF	Continuous microfluidic
CMOS	Complementary metal oxide semiconductor
DC	Direct current
DEP -/+	Dielectrophoresis negative/positive
DMF	Digital microfluidic
DRIE	Deep reactive ion etching
EDI	Eau déionisée
EWOD	Electrowetting on dielectric
FDTs	Perfluorodecyltrichlorosilane
LDEP	Liquid Dielectrophoresis
LOC	Lab on a chip
MALDI-MS	Matrix-assisted laser desorption/ionization – mass spectroscopy
MEMS	Micro electro mechanical system
MFFD	Micro flow focusing device
MVD	Molecular vapor deposition
NEMS	Nano electro mechanical system
PAD	Plasma assisted deposition
PCR	Polymerase chain reaction
PDMS	Polydimethylsiloxane
PECVD	Plasma enhanced vapor deposition
PEI	Polyethyleneimine
PET	Positron emission tomography
PP	Peak to peak
RIE	Reactive ion etching
RMS	Root mean of square

TFL	Teflon like
UV	Ultra violet
μ TAS	Micro total analysis system

Symbole	Signification	Unité
α	Epaisseur caractéristique d'un empilement diélectrique	m
γ	Tension de surface d'un liquide	N.m ⁻¹
ϵ_0	Permittivité du vide	m ⁻³ .kg ⁻¹ .s ⁴ .A ²
ϵ	Constante diélectrique d'un matériau	-
θ	Angle de contact d'un liquide sur une surface	°
λ_R	Constante de Rayleigh	-
λ^*	Distance entre deux centres de structures « bump »	m
μ	Viscosité dynamique d'un liquide	Pa.s
ρ	Masse volumique d'un liquide ou d'un matériau	kg.m ⁻³
σ	Conductivité d'un liquide	S.m ⁻¹
ω	Pulsation d'un signal électrique	s ⁻¹
C	Capacitance d'un liquide ou d'un matériau	F
d	Epaisseur d'un matériau	m
E	Champ électrique	V.m ⁻¹
E_{bd}	Champ de claquage	V.m ⁻¹
F_{cap}	Force de capillarité	N
F_{EM}	Force électromécanique	N
F_{EWOD}	Force EWOD	N
F_{LDEP}	Force LDEP	N
F_{visc}	Force de viscosité	N
f	Fréquence d'un signal électrique	Hz
f_c	Fréquence critique	Hz
f_r	Fréquence de résonance	Hz
g	Distance inter-électrodes	m
L	Longueur des électrodes	m
m_{eff}	Facteur représentatif de l'efficacité d'un actionnement LDEP	-
m_{qual}	Facteur représentatif de la qualité d'un actionnement LDEP	-
Na_1 et $Na_{1/2}$	Nombre d'actionnements	-
p	Pression dans un liquide	Pa
R	Rayon d'une structure « bump »	m

$R_{d/b}$ et $R_{w/d}$	Ratio représentatif d'un actionnement LDEP	-
T	Température	°C
t	Temps	s
V	Tension d'un signal électrique	V
V_{th}	Tension seuil d'actionnement	V
V_{tot}	Tension d'actionnement total	V
V_{bd}	Tension de claquage	V
Z	Impédance électrique	Ω

Introduction générale

Les technologies dans le domaine de la santé ont beaucoup évolué depuis une vingtaine d'années. Dans le passé, les équipements d'analyses médicales, coûteux, de grandes dimensions et nécessitant un personnel qualifié pour son utilisation, étaient concentrés dans les hôpitaux ou dans les laboratoires d'analyses spécialisés. Depuis une dizaine d'années, de plus en plus de dispositifs médicaux sont commercialisés pour l'ensemble du personnel médical et même pour le grand public. Ces systèmes, à bas coût de production et basse consommation d'énergie en contraste avec les systèmes standards, sont capables de reproduire des protocoles biologiques et chimiques à l'échelle microscopique. Les biocapteurs en question, généralement appelés « laboratoire sur puce » (LOC pour Lab On a Chip), délivrent à l'utilisateur des diagnostics médicaux de façon automatisée et rapide avec plus ou moins de sensibilité à partir d'échantillons de faibles volumes. L'émergence de ces dispositifs médicaux est fortement corrélée avec les progrès réalisés dans le domaine de la microélectronique et des technologies de l'information. En effet, les LOC empruntent largement les procédés de fabrication de type salle blanche dans le but de faciliter l'intégration des capteurs dans des systèmes à dimensions réduites et de limiter les volumes des réactifs et des échantillons.

Les protocoles biochimiques, conventionnellement réalisés « en tube », sont ici effectués automatiquement par la manipulation de fluides (échantillons biologiques, réactifs, solvants) en très petit volume dans des puces microfluidiques. Ces puces microfluidiques constituent souvent le cœur d'un LOC, puisque c'est généralement leurs géométries (formes et dimensionnement des canaux microfluidiques) qui permettent de réaliser les différentes étapes du protocole biochimique. Les puces microfluidiques sont fabriquées à partir d'un ou plusieurs substrats (silicium, verre, polymère) et la géométrie des canaux d'une puce microfluidique est obtenue par des moyens directs ou indirects de procédés de type salle blanche : photolithographie et gravure.

Dans le domaine des LOC, une géométrie de canaux est souvent spécifique à la réalisation d'un protocole donné. En conséquence, la géométrie d'une puce microfluidique est définie à l'étape de conception, avant les étapes de fabrication (généralement longues et coûteuses), et ne peut être modifiée *a posteriori*. Ce constat devient problématique lorsque la géométrie ne répond pas de façon satisfaisante au cahier des charges de l'application visée et qu'un nouveau lot de fabrication doit être démarré afin de redimensionner la géométrie de la puce.

Pour pallier cet inconvénient, un challenge ambitieux est de s'affranchir des quatre différentes phases de la vie d'un composant fluide, à savoir la conception, la fabrication, le packaging et le test, en fabriquant des puces microfluidiques génériques dont la géométrie est programmable et reconfigurable. En d'autres termes, l'utilisateur est à même de choisir le dimensionnement et la forme

des canaux fluidiques (via une interface PC par exemple), avant de se servir du composant pour réaliser le protocole biochimique. Cette puce générique serait par la suite réutilisable en modifiant à nouveau, et ce, un nombre de fois illimité, la géométrie de la puce pour une nouvelle application, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour les LOC.

Dans le cadre de ses activités, le Service Bio System on Chip (SBSC) au sein du CEA-LETI développe des LOC de nature variée, pour des applications allant de la génomique à la protéomique en passant par l'étude de cellules uniques. En particulier, le SBSC étudie depuis quelques années la technique de microfluidique digitale appelée « électromouillage sur diélectrique » ou EWOD. Les plateformes d'électromouillage développées au CEA-LETI permettent la manipulation de gouttes de liquides conducteurs de volume inférieur ou égal à 1 μL dans un fluide environnant, sur un réseau d'électrodes, par champs électriques. Parallèlement à cela, le LIMMS/CNRS-IIS UMI 2820 (Laboratory for Integrated Micro-Mechatronic System) et le Fujita Lab à l'Université de Tokyo, partenaires sur ce sujet de thèse, développent des applications autour de la technique de microfluidique digitale appelée « diélectrophorèse liquide » ou LDEP, technique complémentaire de l'EWOD, reposant aussi sur des déplacements de liquides isolants par champs électriques. Jusqu'à présent, les deux techniques EWOD et LDEP sont exploitées dans trois domaines d'application principaux, à savoir la réalisation de protocoles biochimiques, la fabrication de lentilles / pixels miniaturisés ajustables et la fabrication d'actionneurs mécaniques.

Dans cette thèse, nous proposons de développer un nouveau domaine d'applications des deux techniques de microfluidique digitale précédemment citées : la fabrication de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable. Les effets EWOD et LDEP sont ainsi judicieusement utilisés pour apporter une solution au challenge précédemment évoqué.

Cette étude apporte donc une contribution à la conception, la fabrication et la mise en application d'une nouvelle génération de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable reposant sur les techniques de microfluidiques digitales EWOD et LDEP. Dans le but de parvenir à cet objectif principal, deux jalons sont définis et comportent chacun des aspects de modélisation, conception, fabrication et d'analyses de résultat. Le premier jalon concerne la maîtrise et l'optimisation de la technique LDEP, tandis que le second concerne la conception et la fabrication de plateformes microfluidiques, couplant les technologies EWOD et LDEP sur un même composant. Le manuscrit de thèse est découpé en quatre chapitres dans lesquels sont intégrés six articles scientifiques, parus dans des journaux à comité de lectures, présentant les principaux résultats obtenus au cours de cette thèse.

Le premier chapitre dresse un état de l'art des principales notions et études précurseurs, sur lesquelles les travaux de ce manuscrit se basent. Les notions de LOC de microfluidique sont tout d'abord introduites. Puis, le principe et les applications des deux techniques de la microfluidique digitale,

l'électromouillage sur diélectrique (EWOD) et la diélectrophorèse liquide (LDEP), qui jouent un rôle central dans ce manuscrit, sont exposés. Un bref état de l'art sur les études récentes approchant les notions de microfluidique programmable et reconfigurable est également proposé. Dans la seconde partie, le contexte et les motivations de l'étude sont évoqués. Enfin, la dernière partie présente la démarche scientifique suivie, pour atteindre les différents objectifs du sujet de thèse.

Le deuxième chapitre se concentre sur la technique de microfluidique digitale appelée diélectrophorèse liquide ou « LDEP ». Il reprend la plupart des résultats publiés dans quatre articles parus dans des journaux scientifiques avec comité de lecture. Tout d'abord, la première partie rappelle le principe, la théorie et le modèle électromécanique établis pour décrire les déplacements de liquides par LDEP. Ensuite, la partie 2.2 discute des principaux résultats expérimentaux obtenus sur les puces microfluidiques fabriquées au CEA-LETI. En s'appuyant sur le modèle électromécanique, les empilements technologiques ont été optimisés afin d'obtenir des performances égales ou supérieures à l'état de l'art. Les principales études mises en place décrivent en particulier l'influence de la conductivité et des tensions de surface des liquides sur l'actionnement LDEP, l'influence des empilements diélectriques sur la tension d'actionnement des liquides, l'empilement des couches diélectriques sur la résistance au champ électrique, tout en maintenant un actionnement fluide de bonne qualité. Enfin, la dernière partie propose une perspective d'application pour les domaines des LOC et des MEMS/NEMS, utilisant avantageusement la LDEP comme un outil de fonctionnalisation localisée de surface.

Le troisième chapitre, divisé en trois parties, expose les résultats à propos de l'objectif principal du sujet de thèse, en s'appuyant sur deux articles scientifiques. Dans la première partie, les composants intégrant les technologies EWOD et LDEP sont décrits. La géométrie des électrodes et l'empilement diélectrique choisis permettent alors de déplacer aussi bien les liquides conducteurs par effet EWOD, que les liquides isolants ou peu conducteurs par effet LDEP. Dans la seconde partie du chapitre, cette technologie est tout d'abord exploitée pour la fabrication de moules à géométrie programmable, pour la réalisation de puces microfluidiques en PDMS (polydiméthylsiloxane : un polymère largement utilisé dans le domaine de la microfluidique). Dans cette étude, des doigts de liquide en colle UV sont formés par LDEP, puis solidifiés par rayonnement UV pour créer des microstructures sur un substrat en silicium. Ce dernier joue alors le rôle de moule pour la réalisation de puces microfluidiques en PDMS. Dans la troisième partie, la technologie est utilisée dans une configuration fermée avec un substrat en silicium, un espaceur et un capot en verre. Dans ces plateformes microfluidiques, préalablement remplies de paraffine liquide, des doigts de liquide d'eau déionisée (EDI) sont déplacés, pas à pas, par EWOD et LDEP. En jouant sur les transitions solide – liquide de la paraffine avec la température, des canaux microfluidiques sont formés à l'intérieur des plateformes microfluidiques en vue de leurs utilisations pour des applications en microfluidique continue. Dans les deux dernières parties, les propriétés de programmabilité et de reconfigurabilité du concept sont démontrées.

Le quatrième chapitre, présente les perspectives à court terme associées à cette thèse, susceptibles d'apporter des améliorations majeures ou de nouvelles applications qui sont dans la continuité des travaux reportés dans les chapitres 2 et 3. La première partie concerne le domaine d'application des puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable. Une réflexion sur la simplification de la technologie de la plateforme microfluidique a été engagée. L'objectif consiste à produire une technologie à bas coût sur support souple en s'affranchissant des procédés et équipements de type salle blanche. La seconde partie traite de la fonctionnalisation de surface par LDEP appliquée sur structures résonantes de type MEMS/NEMS en implémentant des électrodes de dimensions submicroniques. L'objectif final est de réaliser un protocole complet composé de l'étape de fonctionnalisation par LDEP, suivie de la détection en continue d'analytes biologiques sur ces structures.

1. Chapitre 1 : État de l'art, contexte et objectifs du sujet de thèse

Dans ce chapitre, les bases de l'étude proposée dans ce manuscrit sont présentées. La première partie dresse un état de l'art des principales notions et des études précurseurs, associées de près aux travaux décrits dans ce manuscrit. Les notions de « Lab On a Chip » (LOC) et de microfluidique sont tout d'abord introduites. La seconde partie se focalise sur la description et les applications des deux techniques de la microfluidique digitale, l'électromouillage sur diélectrique (EWOD) et la diélectrophorèse liquide (LDEP), qui jouent un rôle central dans ce manuscrit. Enfin, un bref état de l'art sur les études récentes approchant les notions de microfluidique programmable et reconfigurable est proposé.

La seconde partie expose le contexte de l'étude et les enjeux de la thèse. Le challenge en question consiste à s'affranchir des différentes phases de la vie d'un composant fluide en fabriquant des puces microfluidiques génériques dont la géométrie est programmable et reconfigurable. Ces puces microfluidiques génériques offriraient ainsi de nouvelles perspectives pour les LOC et leurs applications.

La dernière partie présente la démarche scientifique mise en œuvre pour atteindre cet objectif. En particulier, avant de traiter de front l'objectif principal, à savoir le concept de puce microfluidique programmable et reconfigurable, les efforts se concentrent tout d'abord sur deux jalons intermédiaires. Il s'agit de la maîtrise de la technique appelée diélectrophorèse liquide (LDEP), d'une part, et du couplage de cette technique avec la technique appelée électromouillage sur diélectrique (EWOD) sur un même composant.

1.1. Etat de l'art

Cette partie reporte un état de l'art des principales notions et études précurseurs, sur lesquels se basent les travaux de ce manuscrit. Les notions de lab-on-a-chip et de microfluidique sont tout d'abord décrites. La section suivante se focalise sur la description et les applications des deux techniques de la microfluidique digitale, l'électromouillage sur diélectrique (EWOD) et la diélectrophorèse liquide (LDEP), qui jouent un rôle central dans ce manuscrit. Enfin, un bref état de l'art sur les études récentes approchant les notions de microfluidique programmable et reconfigurable est proposé.

1.1.1. Lab-on-a-chip et microfluidique en microsystemes

1.1.1.1. Les Lab-On-a-Chip (LOC)

a. Définition et enjeux

Un laboratoire sur puce (ou LOC pour Lab-on-a-Chip) désigne un système d'analyse intégré dans un microcomposant dont la fonction principale est de réaliser une ou plusieurs étapes d'un protocole biologique ou chimique. Lorsque le dispositif permet d'effectuer la totalité de la séquence d'analyse, c'est-à-dire de l'insertion des échantillons bruts à l'affichage des résultats, on parle aussi de dispositif μ TAS (micro Total Analysis Systems, microsystemes d'analyse totale). Les concepts de LOC et de μ TAS ont émergé dans les années 1990 en parallèle avec les progrès réalisés dans le domaine des NEMS/MEMS (Nano/Micro Electro-Mechanical System) et le développement des équipements de type salle blanche. A la suite des travaux Manz et al. [Manz 1990] qui ont véritablement introduit le concept de μ TAS et de LOC dans la communauté scientifique, le développement et l'intérêt que suscitent les laboratoires sur puces n'ont cessé de croître.

L'expansion grandissante dans ce domaine s'explique par un réel espoir de produire des dispositifs commercialisables novateurs, dotés de nombreux avantages en comparaison des dispositifs et des techniques d'analyse médicales standards. Tout d'abord, un des principaux intérêts réside dans la miniaturisation des systèmes d'analyse. Par opposition aux systèmes conventionnels de réalisation de protocoles biologiques (plaquettes à puits, Eppendorf, pipettes...), les LOC permettent la manipulation de liquides en faibles volumes : du μ L au pL [Laser 2004]. Ceci est avantageux puisque les échantillons sont souvent rares et les réactifs coûteux. La miniaturisation des dispositifs vise en outre à faciliter la manipulation d'objets dont la taille est de l'ordre de grandeur de la cellule (manipulation sur la cellule unique [Yi 2006] ou manipulation de brins d'ADN [Yamahata 2008]). Ensuite, un second intérêt réside dans la possibilité d'automatiser et de paralléliser une succession d'analyses dans

un même microsystème sans intervention humaine. Les protocoles sont donc réalisés avec un gain de temps certain et un risque d'erreur limité. L'objectif affiché des LOC est de fournir des analyses rapides, précises, fiables et à faible coût dans des domaines d'applications liés à la chimie, la biologie et la santé. Il n'existe pas de réelle concurrence, mais plutôt de la complémentarité entre les systèmes conventionnels d'analyses, désormais matures, présents à l'heure actuelle dans les hôpitaux ou les laboratoires d'analyses sanguines et les LOC émergeant des laboratoires de recherche. Ces derniers ont vocation à être de faibles dimensions, économes en énergie et transportables jusqu'au lieu de l'analyse. On imagine ainsi des dispositifs qui permettent soit à un médecin d'effectuer un test préliminaire rapide lors d'une consultation (analyse d'une goutte de sang,...) soit à un patient d'effectuer un diagnostic quotidien à son domicile [Huckle 2008] (contrôle du taux de glycémie,...). Les domaines d'applications sont nombreux : outre les diagnostics dans les domaines de la santé et de la médecine, des perspectives d'utilisation voient le jour dans le contrôle de la qualité de l'air, de l'eau ou de la nourriture.

b. Le marché des LOC et les systèmes commercialisés.

Si le concept de LOC est apparu dans les années 90, les premiers microdispositifs commercialisables ont été mis sur le marché une dizaine d'années plus tard. Depuis les années 2000, le marché des LOC ou des μ TAS et plus généralement des « biocapteurs » est en plein essor. Il profite de l'expansion croissante du domaine plus général des microtechnologies. Selon une étude concernant les biopuces, effectuée par BCC Research [1], le marché des LOC a été estimé en 2009 à 820 millions de dollars. En 2014, il est prévu que ce chiffre atteigne 2.1 milliards de dollars, ce qui correspond à un taux de croissance annuel d'environ 20% en 5 ans. Selon le dernier rapport de Frost & Sullivan [2], le marché global des biocapteurs devrait dépasser les 14 milliards de dollars en 2016, soit une croissance de 11.5% de 2009 à 2016. Ce marché inclut en 2016 les activités liées aux μ TAS (45%), aux dispositifs « Home diagnostics » (20%), à l'environnement (14%), de recherches en laboratoires (11%), aux procédés en industrie (7%) et à la bio-défense/sécurité (3%).

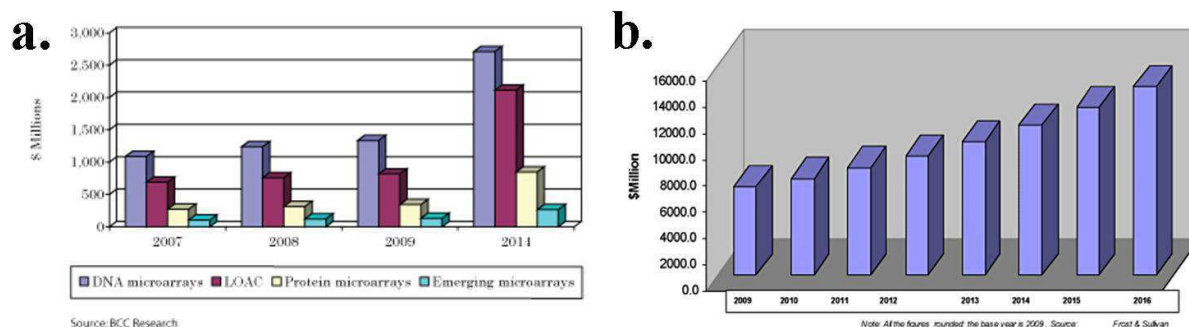


Fig. 1: **a.** La répartition du marché des “bio sensors” et son évolution au cours des années 2007 à 2011 selon un rapport de BCC Research. **b.** La répartition du marché des “bio sensors” et son évolution au cours des années 2009 à 2016 selon un rapport de Frost & Sullivan.

Felton et al. [Felton 2003] dresse la liste des LOC commercialisés depuis les années 2000. Il est intéressant de s'attarder sur certains dispositifs qui atteignent une performance et une portabilité à la hauteur des objectifs ambitieux des LOC. Le système Agilent 2100 Bioanalyser [@3] permet d'identifier des fragments d'ADN, d'ARN, de protéines et de cellules en moins de 30 minutes à partir d'échantillons de l'ordre du microlitre (cf. Fig. 2).



Fig. 2 : Illustration du fonctionnement du système Agilent 2100 Bioanalyser pour l'identification de divers composants biologiques.

Le produit FreeStyleLite, conçu par la société Abbott Point of Care Inc.[@4] réalise, quant à lui, de façon fiable et instantanée un contrôle de la glycémie d'une goutte de sang de volume inférieur au microlitre (cf. Fig. 3a). Dans un tout autre domaine, la société BioFire [@5] propose une balise de détection environnementale qui effectue des PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel pour l'identification d'agents biologiques dans l'air (cf. Fig. 3b).

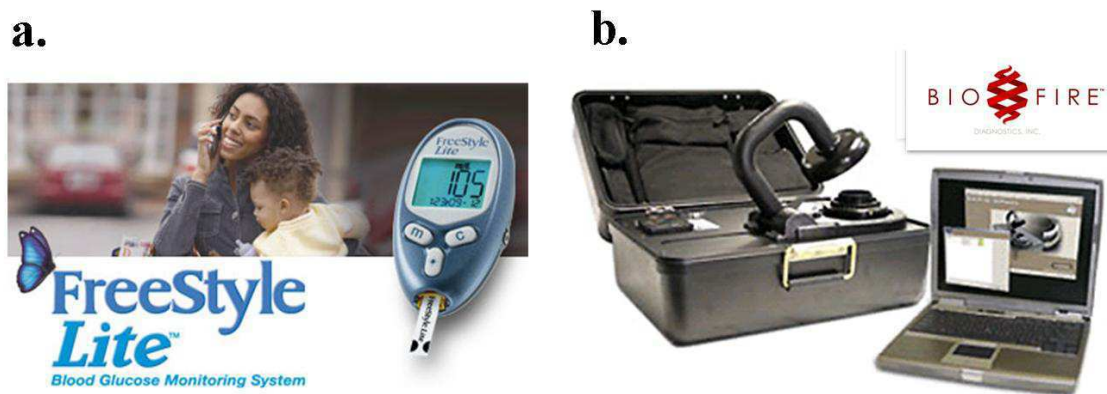


Fig. 3 : *a. Illustration du lecteur de glycémie FreeStyle Lite de la société Abbott. b. Illustration de la balise de détection environnementale BioFire.*

Bien que les avancées accomplies au cours des vingt dernières années soient encourageantes et que la commercialisation d'un certain nombre de dispositifs LOC ait vu le jour, la plupart des systèmes sont encore au stade de la recherche. Il demeure en effet quelques obstacles au plein essor des LOC. D'une part, les étapes de conception, de fabrication, de caractérisation et d'optimisation de ces dispositifs sont longues et nécessitent l'utilisation d'équipements complexes de haute technologie. D'autre part, il existe encore des verrous technologiques propres à chaque application, qui freinent la commercialisation de certains systèmes.

1.1.1.2. La microfluidique en microsystemes

La microfluidique est la science des écoulements gazeux et/ou liquides de faibles volumes (de quelques mL au fL). Cette discipline englobe les écoulements mono ou multiphasiques, simples ou complexes, en flux ou en goutte dans des microsystemes, généralement fabriqués par les techniques et les procédés issus de la microélectronique. La microfluidique joue un rôle central dans la réalisation des biopuces et des LOC. La grande majorité des procédés permettant de manipuler des objets biologiques nécessaires dans les LOC est effectuée grâce à la microfluidique. C'est d'ailleurs la raison principale pour laquelle la microfluidique connaît un essor grandissant ces vingt dernières années. La Fig. 4 montre l'évolution des nombres de publications recensées dans la base données Web of Science au cours du temps avec l'entrée « microfluidic » d'une part, et « lab on a chip » d'autre part.

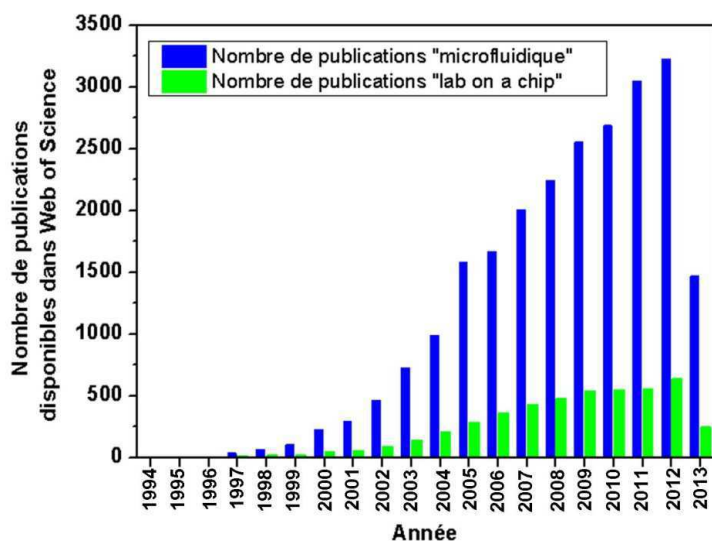


Fig. 4 : Evolution du nombre de publications recensées dans la base de données Web of Science avec les deux mots clés suivants: *microfluidique* et *lab on a chip*.

Dans un protocole biologique, la plupart des étapes nécessite l'utilisation successive de différents types de liquides ou de gaz. Cependant, lorsque l'utilisation de pipettes, de centrifugeuses permettent de réaliser à l'échelle macroscopique des opérations élémentaires comme un dosage ou une séparation de phases, effectuer une telle opération en microsystèmes se révèle être plus complexe. Il existe une grande différence entre le comportement des fluides à l'échelle micrométrique et à l'échelle macroscopique. Les forces mises en jeu sont identiques, mais les amplitudes de ces forces les unes par rapport aux autres sont différentes d'une échelle à l'autre. Par exemple, la force de gravité devient négligeable tandis que les forces de capillarité et de tension de surface deviennent prépondérantes dans les systèmes microscopiques. C'est donc dans la capacité à effectuer ces opérations fluidiques élémentaires que réside un des challenges des LOC.

De manière générale, on distingue deux grandes familles dans le domaine de la microfluidique : la microfluidique continue et la microfluidique discrète. Ces dernières sont complémentaires ou concurrentielles en termes de performances selon les applications visées. La microfluidique continue met en jeu des écoulements de fluides dans des micro-canaux de quelques micromètres à plusieurs centaines de micromètres [Whitesides 2006]. Les fluides sont généralement mis en mouvement via une source extérieure au microcomposant comme un contrôleur en pression ou un pousse-seringue. Des micropompes, des vannes et des réservoirs peuvent être également intégrés in-situ dans le but de contrôler l'avancée des fluides dans les canaux [Oh 2006]. Les écoulements sont généralement en régime laminaire, en raison des faibles dimensions de la section des canaux : le nombre de Reynolds associé est inférieur à 1. En conséquence, les écoulements microfluidiques sont reproductibles, ce qui offre de nombreux avantages dans le dimensionnement des canaux microfluidiques. Néanmoins, il

s'agit d'anticiper tout de même les phénomènes de pertes de charges, non négligeables pour des dimensions de l'ordre du micromètre.

Une des applications les plus connues exploite des écoulements diphasiques pour former des gouttes d'une phase dispersée dans une phase continue. Le phénomène de formation de gouttes se déclenche grâce à des géométries de canaux spécifiques, qui accentuent les forces de cisaillement de la phase continue sur la phase dispersée. La formation de gouttes par écoulement diphasique est largement employée dans la fabrication de médicaments, de cosmétiques, dans l'agroalimentaire... La société Raindance Technologies [6], précurseur dans cette technique, propose des puces jetables capables de produire plusieurs millions de microgouttes par heure avec des géométries de type jonctions T ou MFFD « microflow focusing device » (cf. Fig. 5).



Fig. 5 : Illustration des puces microfluidiques développées par RainDance Technologies pour la formation de microgouttes dans des canaux.

Par opposition à la microfluidique continue, la microfluidique discrète ou microfluidique digitale consiste à déplacer des gouttes individuelles apposées sur une surface ou confinées entre deux plans parallèles. Ces gouttes sont entourées d'un fluide environnant non miscible, qui peut être un gaz ou un autre liquide. La microfluidique digitale permet de réaliser des fonctions fluidiques élémentaires telles que la dispense, le déplacement, la séparation, le mélange de gouttes... En général, ces opérations sont effectuées grâce à un actionnement électrique : les actionnements par électromouillage (electrowetting on dielectric ou EWOD) et par diélectrophorèse liquide (liquid dielectrophoresis ou LDEP) sont les plus développés à l'heure actuelle. A titre d'exemple, la société Advanced Liquid Logic (ALL) [7] propose des microsystèmes capables d'exécuter une série d'opérations fluidiques qui reproduisent un protocole biologique complet. Les gouttes sont déplacées grâce à des forces électromécaniques, générées par un réseau d'électrodes. Les électrodes sont actionnées une à une de façon indépendante (cf. Fig. 6).



Fig. 6 : Illustration de l'instrumentation, des composants et du principe de fonctionnement des systèmes de microfluidique digitale développés par la société ALL (acquise récemment par Illumina).

1.1.2. Focus sur la microfluidique digitale: electrowetting on dielectrics (EWOD) et liquid dielectrophoresis (LDEP)

Les deux techniques microfluidiques, continue ou digitale, citées dans le paragraphe précédent donnent lieu à la fabrication de plateformes pour la réalisation de protocoles biologiques complets et automatisés. Selon l'application visée, on adoptera l'une des deux techniques qui est à même de répondre au mieux aux contraintes de coût, de sensibilité, de robustesse. Actuellement, de nombreux microsystèmes utilisent le couplage entre l'électrostatique et la mécanique des fluides : les gouttes sont manipulées par champ électrique. L'application de signaux électriques spécifiques sur des électrodes donne naissance à des forces électromécaniques qui s'appliquent sur les gouttes ou sur des flux de liquide. Il existe deux grandes techniques de déplacement de liquide par actionnement électrique : la technique EWOD qui s'applique avantagement sur les fluides conducteurs (conductivités supérieures au mS.m^{-1}) et la technique LDEP qui s'applique plutôt sur les fluides isolants ou peu conducteurs (conductivités inférieures au $\mu\text{S.m}^{-1}$). Les principes et théories relatifs à chaque actionnement sont détaillés dans les paragraphes suivants.

1.1.2.1. L'électromouillage sur diélectrique (EWOD)

a. Le principe

Le phénomène d'électromouillage se définit par le changement des angles de mouillage aux interfaces entre un support (solide) et un liquide dans son environnement (liquide ou gazeux) lorsqu'on applique

une différence de potentiel électrique entre le support et le liquide. Pour comprendre l'effet EWOD, il est nécessaire de s'intéresser au préalable aux phénomènes de tension de surface. Les tensions de surface sont à l'origine des phénomènes capillaires omniprésents dans les opérations fluidiques à l'échelle micrométrique. A l'interface entre plusieurs milieux, la matière n'est pas localement dans le même état énergétique. Il existe ainsi des forces par unité de longueur qui s'appliquent à l'interface de ces milieux. A l'interface entre trois milieux, par exemple solide-liquide-gaz (cf. Fig. 7), l'équation de Young relie les grandeurs de tensions de surfaces aux angles de contact entre les milieux.

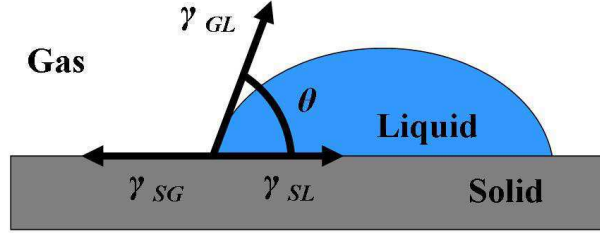


Fig. 7 : Schéma illustrant les tensions de surface présentes à l'interface dans un système gaz-liquide-solide.

A l'équilibre, la condition qui assure le minimum d'énergie est régie par l'équation de Young.

$$\gamma_{SG} = \gamma_{SL} + \cos(\theta) \gamma_{GL} \quad (1.1)$$

La notion de mouillabilité est directement liée à l'angle de contact θ . Lorsque celui-ci est nul, on parle de mouillabilité totale du liquide sur le support. Lorsque l'angle θ est inférieur à 90° , on considère la surface comme hydrophile. Par opposition, la surface est considérée comme hydrophobe lorsque l'angle est supérieur à 90° .

Lors d'un actionnement EWOD, l'application du champ électrique modifie l'angle de contact de la goutte sur le substrat. Le principe de l'EWOD est résumé par l'équation de Lippmann-Young qui relie la différence de tension V entre la goutte et l'électrode, l'angle de contact à l'interface des trois milieux θ , l'angle de contact naturel θ_0 (lorsqu'aucune tension n'est appliquée) et la capacité électrique C des couches diélectriques et hydrophobes respectivement déposées au dessus de l'électrode.

$$\cos(\theta) = \cos(\theta_0) + \frac{1}{2} \frac{C}{\gamma_{GL}} V^2 \quad (1.2)$$

L'accumulation des charges électriques présentes dans le liquide conducteur donne lieu à l'apparition d'une force électromécanique F_{EWOD} . Comme montré sur la Fig. 8a, cette force s'applique à la ligne triple (point de contact entre le liquide, le fluide environnant et le solide). Elle induit un changement de l'angle de contact et le mouillage résultant du liquide sur la surface. L'angle de contact du liquide sur la surface θ est d'autant plus faible que la tension appliquée à l'électrode est élevée, jusqu'à un certain angle appelé angle de saturation (cf. Fig. 8b).

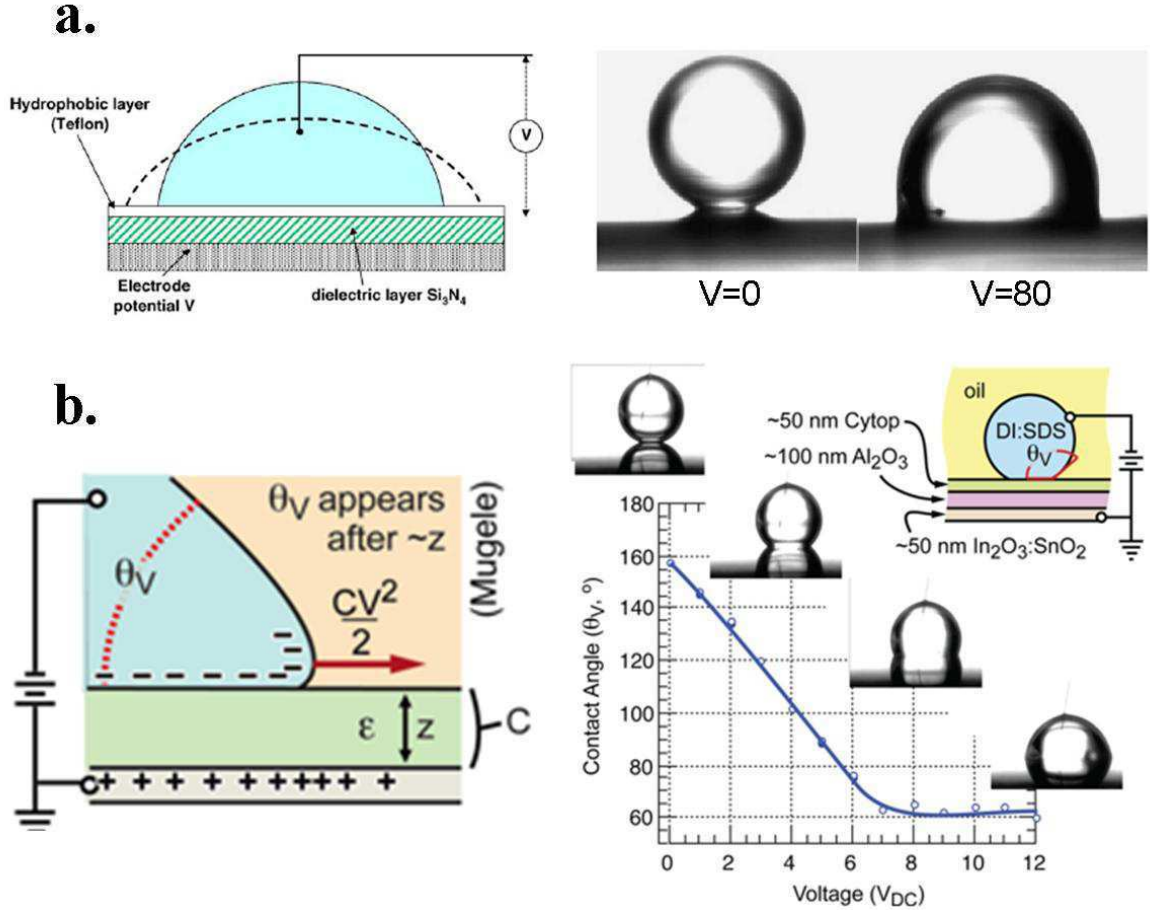


Fig. 8 : a. Schéma et photographies illustrant la modification de l'angle de contact d'une goutte d'eau sur une surface par effet EWOD [Berthier 2006]. **b.** Schéma illustrant l'application de la force EWOD à la ligne triple et courbe montrant l'évolution de l'angle de contact en fonction de la différence de tension appliquée sur les électrodes EWOD.

Les applications de l'effet EWOD sont nombreuses et exploitées dans des domaines variés. A l'heure actuelle, un des enjeux est de réaliser un maximum d'opérations fluidiques élémentaires avec fiabilité tout en réduisant les tensions d'actionnement des liquides. Des efforts sont donc réalisés au niveau des matériaux, en particulier sur les couches diélectriques et hydrophobes, présentes entre les électrodes et les liquides. En effet, l'expression de la force électromécanique F_{EWOD} décrite par Mugele et al. [Mugele 2005] dépend significativement des propriétés électriques de cet empilement. Si l'on considère un empilement type composé d'une couche diélectrique pure (de constante diélectrique ϵ_d et d'épaisseur d) et d'une couche diélectrique hydrophobe (de constante diélectrique ϵ_h et d'épaisseur h), la capacité équivalente représentant les deux couches s'exprime par :

$$C = \frac{C_d C_h}{C_d + C_h} = \alpha \frac{\epsilon_d \epsilon_h}{d \epsilon_h + h \epsilon_d} \quad (1.3)$$

La force électromécanique induite F_{EWOD} dépend directement des constantes diélectriques et des épaisseurs de chaque couche. Cette force est maximale lorsque les constantes diélectriques des couches sont élevées et leurs épaisseurs faibles.

Les signaux électriques appliqués aux électrodes sont oscillants, généralement sinusoïdaux avec des tensions qui s'étendent de quelques volts RMS à la centaine de volts RMS, tandis que les fréquences du signal varient de quelques hertz à la dizaine de kilohertz. Depuis quelques années, des efforts se concentrent sur l'efficacité de la technique en particulier sur la réduction de la tension requise pour actionner des liquides. Comme le montre la Fig. 9a, tirée de [Chang 2010], les couches diélectriques (épaisseurs et constantes diélectriques) jouent un rôle considérable sur la tension seuil d'actionnement des liquides.

D'un autre côté, l'hydrophobicité des surfaces en contact avec le liquide possède une grande influence sur l'efficacité de l'actionnement par EWOD. Il s'agit d'avoir une surface avec un angle de mouillage naturel bien supérieur à 90° et une hystérésis de mouillage faible. Dans cette configuration, les modifications des angles de contact sont maximales sous l'effet du champ électrique : l'actionnement EWOD est ainsi efficace. Si l'on définit θ_a l'angle d'avancée sous l'action d'un potentiel croissant et θ_r l'angle de recul sous l'action d'un potentiel décroissant, l'angle θ_a est supérieur ou égal à l'angle θ_r , et la différence entre les deux paramètres est appelée hystérésis de mouillage (cf. Fig. 9b).

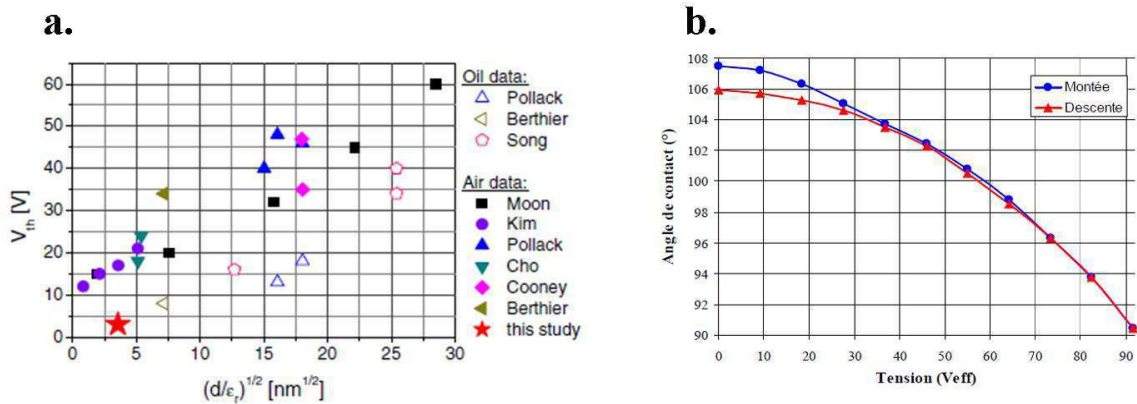


Fig. 9 : **a.** Graphique tiré de [Chang 2010], montrant l'influence de l'épaisseur et de la constante diélectrique sur les tensions d'actionnement EWOD. **b.** Graphique montrant les angles d'avancée et de recul d'une goutte d'EDI sur une surface hydrophobe de SiOC (silicium oxycarbide) en fonction des tensions d'actionnement EWOD [Malk 2010].

En pratique l'actionnement par EWOD est observable selon deux configurations différentes : en configuration ouverte aussi appelée « single-plate architecture » ou en configuration fermée « two-plate architecture ». Ces deux architectures diffèrent dans l'agencement et la géométrie de l'électrode connectée au signal EWOD, par rapport à sa contre électrode, connectée à la masse. Ces deux

configurations sont décrites dans la Fig. 10. Dans les deux cas, la force EWOD F_{EWOD} s'applique à la ligne triple et est en accord avec les équations de Lippmann-Young.

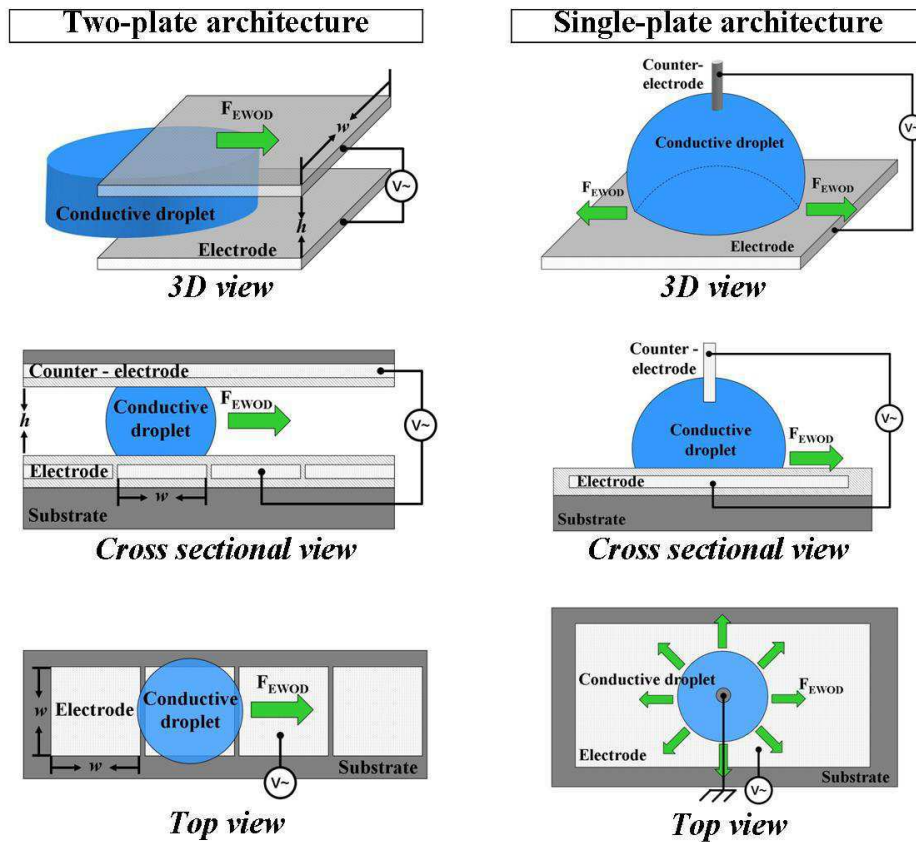


Fig. 10 : Schémas illustrant les actionnements de liquides par EWOD avec les configurations « ouvertes » et « fermées ».

b. Les applications

Les domaines d'application de l'effet EWOD sont nombreux et variés. Il est possible de les regrouper en trois domaines principaux :

- **La réalisation de protocoles biochimiques « on-chip » à l'échelle microscopique.**

L'application première de l'EWOD est la réalisation d'opérations fluidiques élémentaires (déplacer, doser, dispenser, séparer, mélanger, trier des petits volumes de liquides) pour reproduire des protocoles d'analyse d'échantillons biologiques et chimiques, effectués d'ordinaire « en tubes » à l'échelle macroscopique. Les acteurs internationaux dans ce domaine d'application sont entre autres les groupes de recherches de l'Université de Duke, l'Université de Californie Los Angeles UCLA aux

Etats-Unis, l'Université de Toronto au Canada, l'Université de Taïwan NCTU, l'Université de Lille IEMN et le CEA-LETI de Grenoble en France.

A l'université de Duke, le groupe de recherche du Professeur Fair a été et est toujours très actif dans la mise en application de l'effet EWOD. Les premiers travaux de recherche prometteurs à propos des déplacements de gouttes par EWOD en architecture fermée ont été publiés au début des années 2000 [Pollack 2000, Pollack 2002]. La Fig. 11a, tirée de la référence [Srinivasan 2004a], montre que la quasi totalité des fluides corporels de l'homme peut être manipulée en gouttes avec l'effet EWOD, ce qui laisse entrevoir la réalisation de tests cliniques à l'aide de plateformes EWOD, comme par exemple la détection de glucose pour les patients souffrant de diabète (cf. Fig. 11b) [Srinivasan 2004b]. La société ALL, acquise récemment, en juillet 2013, par Illumina, un grand groupe dans le marché du séquençage et du génotypage, est née sous l'impulsion des chercheurs Dr. M. Pollack et Dr. V. Pamula, anciennement dans l'équipe de recherche de Duke Université. La société ALL développe des plateformes de microfluidique digitales basées sur l'actionnement EWOD pour la réalisation de protocoles biochimiques, tels que des PCR (Polymerase Chain Reaction) en gouttes (cf. Fig. 11c) [7].

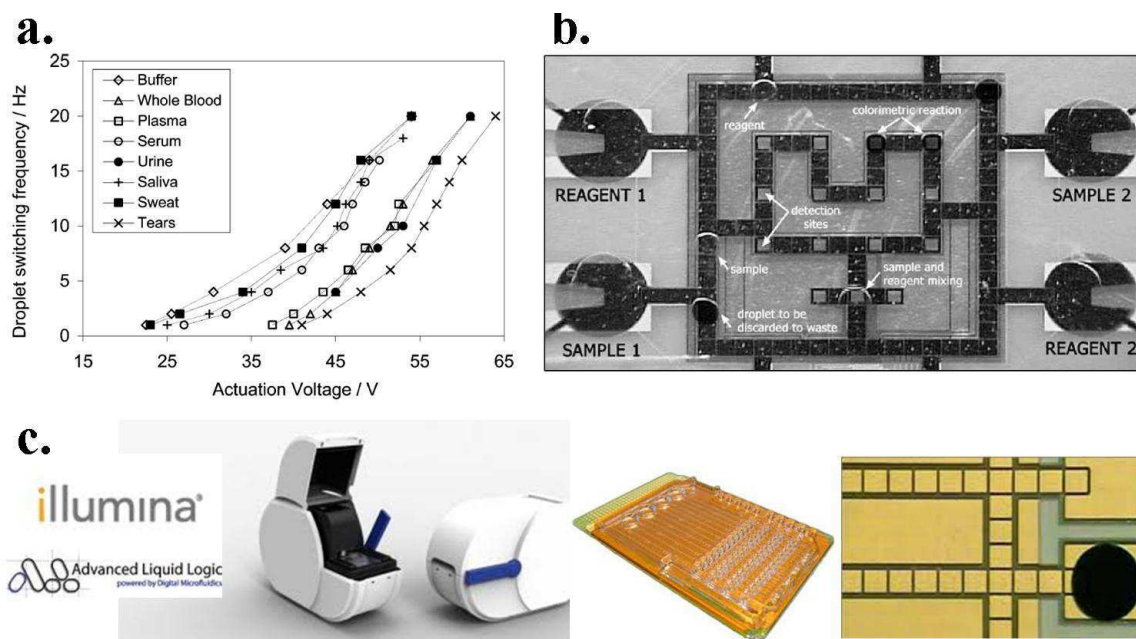


Fig. 11 : *a. Graphique illustrant la possibilité de déplacer les principaux fluides corporels par EWOD. b. Photographie d'une plateforme EWOD composée d'une matrice d'électrodes pour la détection de glucose dans un échantillon. c. Illustrations des systèmes et des composants EWOD développés par la société ALL.*

Les Professeurs C-J Kim et R. L. Garrell à l'Université de Californie Los Angeles sont également précurseurs dans le domaine de la microfluidique digitale. Les deux articles de Chatterjee et al. [Chatterjee 2006, Chatterjee 2009], publiés dans *Lab on a Chip*, donnent théoriquement et expérimentalement les limites de l'utilisation de l'effet EWOD en fonction des propriétés du liquide,

du dimensionnement des plateformes microfluidiques et des signaux électriques appliqués (cf. Fig. 12a). Les applications sont ciblées sur les protocoles de préparations d'échantillons pour l'analyse par spectroscopie de masse MALDI (Matrix assisted Laser Desorption/Ionization) (cf. Fig. 12b) [Wheeler 2005, Moon 2006]. C-J Kim et ses collègues sont également experts dans l'optimisation des méthodes de fabrication et du dimensionnement des plateformes EWOD pour une efficacité accrue [Moon 2002, Nelson 2011]. A titre d'exemple, la Fig. 12c illustre une plateforme EWOD en configuration fermée fabriquée à partir d'un seul substrat.

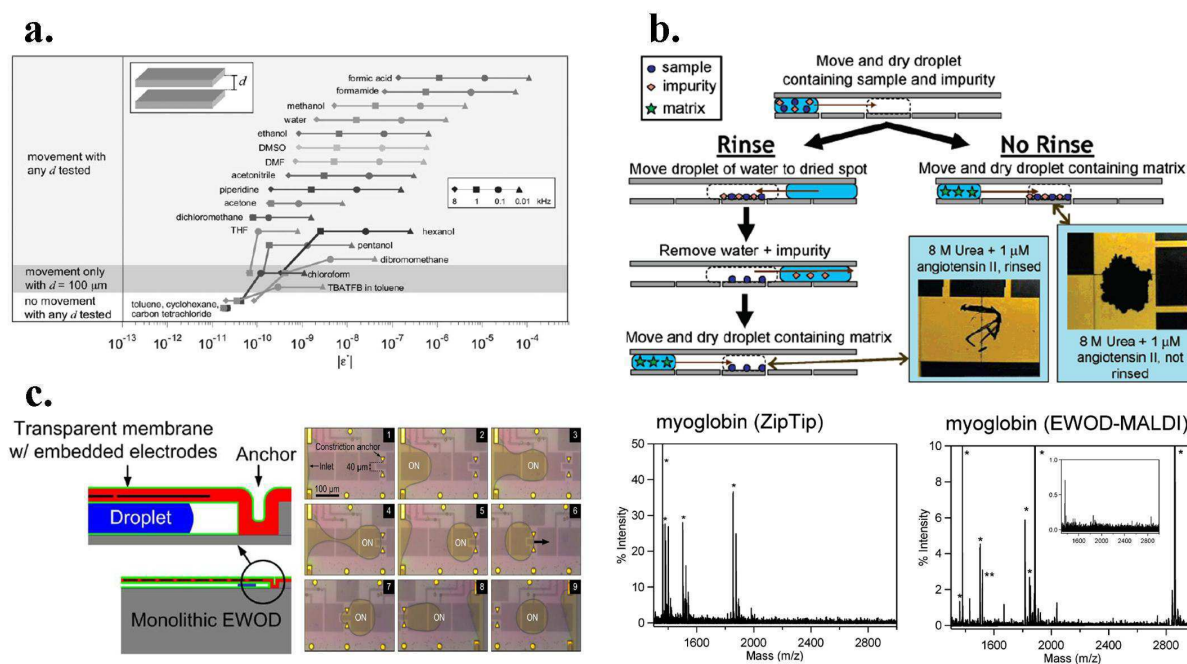


Fig. 12 : **a.** Graphique tiré de [Chatterjee 2006], identifiant les solvants déplaçables ou non par EWOD selon les propriétés électriques du liquide et la fréquence d'actionnement. **b.** Illustrations du protocole chimique réalisé sur une plateforme EWOD en vue d'une analyse par spectrométrie MALDI-MS. **c.** Schéma et photographie décrivant la fabrication et l'utilisation d'une plateforme EWOD fabriquée à partir d'un seul substrat.

Plus récemment à l'Université de Toronto au Canada, le Professeur Wheeler et ses collègues développent de nombreuses applications biomédicales, testées cliniquement, s'appuyant sur des plateformes de type EWOD. Sur la Fig. 13a, tirée de la référence [Jebrail 2011], des patchs contenant du sang séché sont intégrés manuellement dans des plateformes de microfluidique digitales. Les acides aminés du sang sont analysés, quantifiés avec un protocole en gouttes « on-chip » couplé avec une analyse de spectrométrie de masse MALDI-MS. Les plateformes EWOD sont également exploitées en tant que microplaques virtuelles pour la culture cellulaire, sur des zones hydrophiles, judicieusement implémentées à l'intérieur des plateformes (cf. Fig. 13b) [Eydelnant 2012].

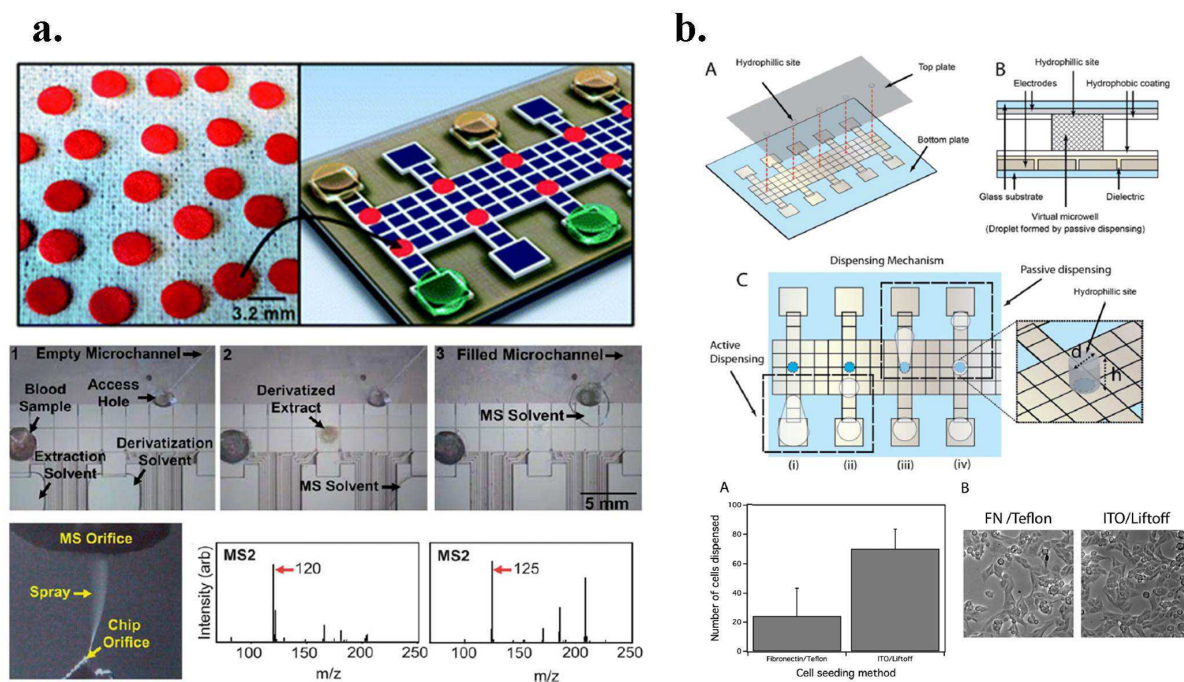


Fig. 13 : *a. Schémas et photographies illustrant une plateforme EWOD qui permet la réalisation de protocoles biologiques à partir de patches de sang séché. b. Schémas et photographies décrivant la géométrie des plateformes EWOD développées pour la culture cellulaire dans des puits virtuels au sein de l'équipe de recherche du Professeur Wheeler.*

En France, l'effet EWOD est également exploité depuis un certain nombre d'années. Au CEA-LETI à Grenoble, des technologies matures sont développées pour la réalisation de PCR en gouttes (cf. Fig. 14b) [Fouillet 2008]. Comme le montre la Fig. 14a, le dispositif de détection EWOD peut être couplé avec d'autres dispositifs tels qu'un collecteur de particules dans l'air et un module de préparation d'échantillons [Delattre 2012]. La société ALL et le CEA-LETI ont récemment mis en commun leurs efforts sur l'avancement de la technique par le biais d'un laboratoire commun, hébergé à Grenoble. A l'IEMN, la grande spécialité concerne les déplacements de liquides par électromouillage sur des structures super hydrophobes. La couche diélectrique, directement en contact avec le liquide, est microstructurée avec des rapports d'aspect élevés. Comme indiqué sur la Fig. 14c, les angles du liquide sur de telles surfaces peuvent aller jusqu'à 150° et procurent de nombreux avantages sur l'efficacité de la technique EWOD (réduction des tensions d'actionnement, travail dans l'air sans bain d'huile....) [Verplanck 2007, Lapierre 2011].

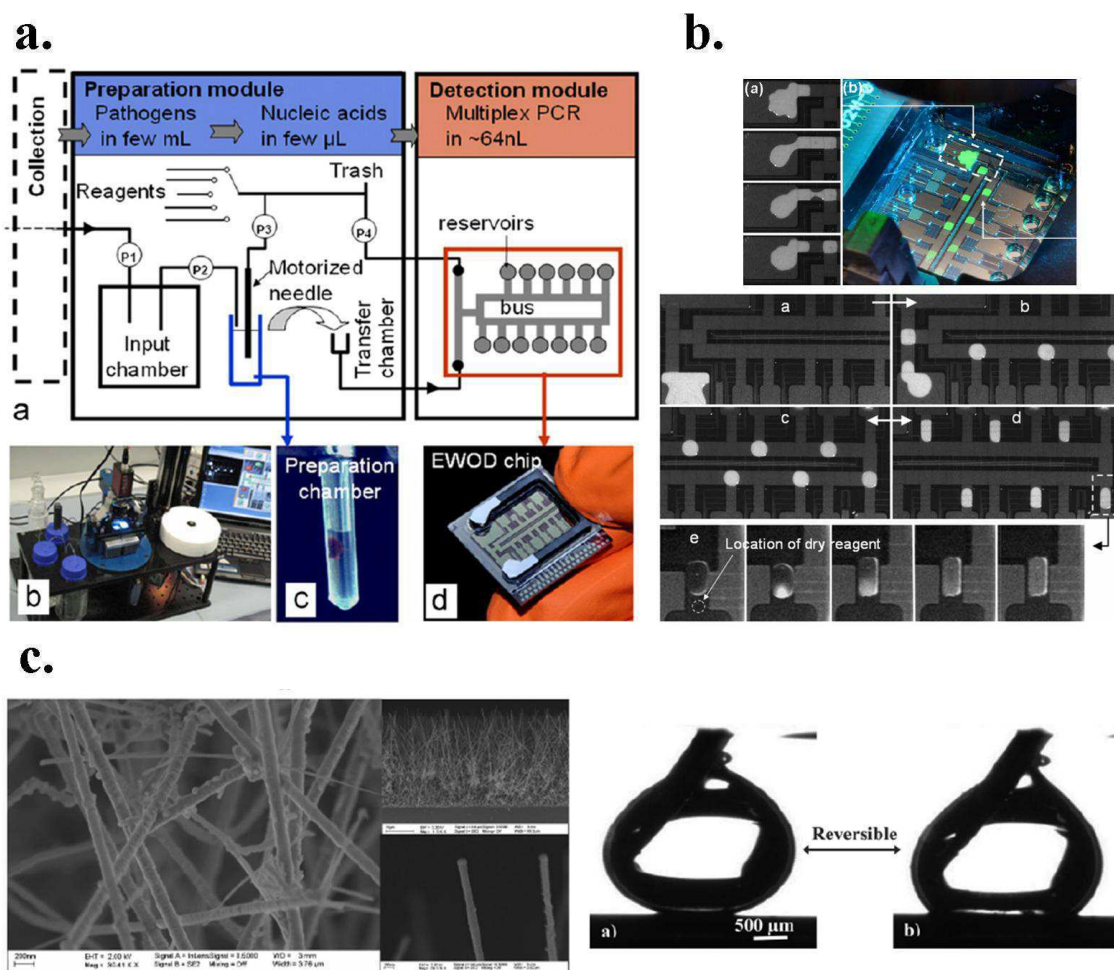


Fig. 14 : *a. Illustration décrivant le protocole global de la collecte des échantillons à la détection PCR via une plateforme EWOD, pour l'analyse de pathogènes dans l'air. b. Photographies décrivant le déplacement de gouttes d'un échantillon biologique dans une plateforme EWOD. c. Photographies montrant d'une part l'état de surface des nanofils de silicium utilisés pour des actionnements EWOD et d'autre part l'angle de contact du liquide sur ces surfaces avec et sans actionnement EWOD.*

- **La fabrication de lentilles et de pixels ajustables et miniaturisés pour des applications en optique.**

Outre les applications dans le domaine de la biologie, l'EWOD est aussi utilisé en optique et en imagerie. A titre d'exemple, la société Varioptic (www.varioptic.com), fondée par Bruno Berge, et acquise récemment par Parot, a mis au point un système de lentilles à focales variables basé sur ce phénomène. Une interface eau-huile joue le rôle d'une lentille dont la vergence est ajustable grâce aux changements du rayon de courbure du ménisque à l'interface des deux milieux en tirant profit de l'actionnement par EWOD [Berge 2000].

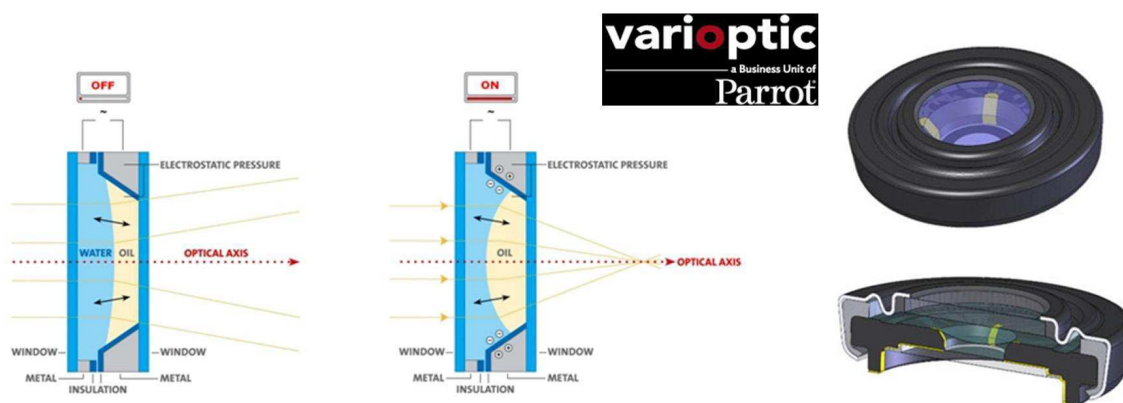


Fig. 15 : Illustration du principe de fonctionnement des lentilles à vergences variables développées par la société Varioptic.

Dans le domaine de l'imagerie et des écrans, la société néerlandaise Liquavista, issue de Philips Research Labs, propose des solutions basées sur le principe de l'EWOD [8]. Les écrans sont en réalité composés d'un réseau d'électrodes. Chaque électrode représente un pixel (ou 1/3 de pixel) de l'écran. Des gouttes d'huiles colorées sont activées sur ces électrodes par électromouillage, en contrôlant l'étendue de la surface mouillée par la goutte. Ainsi, Liquavista propose des écrans couleurs RGB (red green blue) avec des consommations d'énergie plus faibles que les écrans actuels. Le prochain objectif de la société est de lancer sur le marché un écran sur le principe de l'EWOD comparable au niveau de la qualité d'image avec les écrans LCD (liquid-crystal display) ou Plasma. Un autre axe de recherche prometteur concerne le développement des papiers électroniques, en considérant le papier comme un substrat, sur lequel les gouttes de liquides sont manipulées. Comme le montre la Fig. 16, il est ainsi possible de lire un écran sur un papier flexible jetable. Dans cette thématique, le groupe de recherche du Professeur J. Heikenfeld à l'Université de Cincinnati est leader au niveau de la communauté académique.

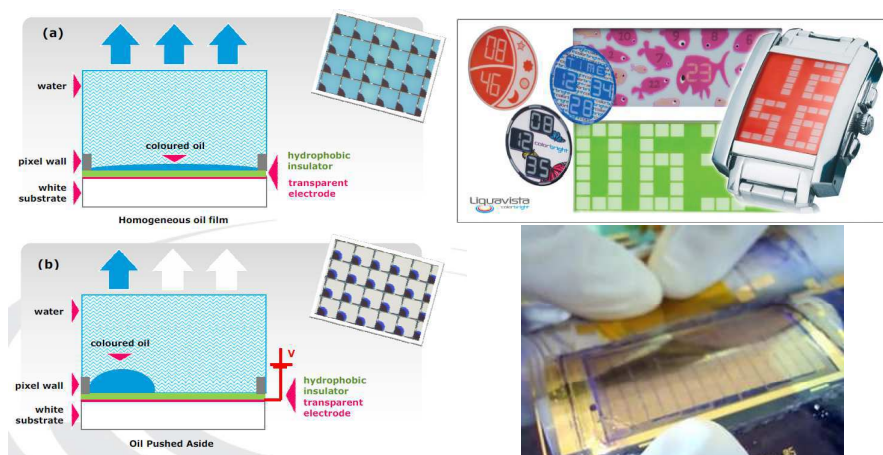


Fig. 16 : Illustration du principe de fonctionnement des écrans de la société Liquavista. Les huiles de couleurs mouillent la surface des pixels dès lors que les électrodes EWOD sont actionnées.

○ La fabrication d'actionneurs mécaniques (pompes, valves, éjecteurs)

L'effet EWOD est également exploité en tant qu'actionneur mécanique pour la réalisation de pompes, de valves ou d'éjecteurs. Yun et al. [Yun 2002] propose un système dans lequel des métaux liquides sont déplacés dans des canaux par effet EWOD en contrôlant la direction de déplacement de ces fluides sur un axe donné. La possibilité d'invertir le sens de déplacement des fluides est utilisée pour actionner un diaphragme vibrant, grâce aux forces de pression dans le canal générées par les forces EWOD (cf. Fig. 17a).

Au LAAS, à Toulouse, l'effet EWOD est employé pour collecter et éjecter des fluides avec des dispositifs appelés « Bioplumes » [Leichlé 2007, Leichlé 2008]. Comme le montre la Fig. 17b, il s'agit de micro cantilevers MEMS creux permettant d'abriter de faibles volumes de liquides (de 20 fL à 20 pL avec des mélanges EDI-glycérol). Les liquides, à savoir, des solutions biologiques, des solutions polymériques ou des solutions métalliques, sont collectés, aspirés par effet EWOD dans le composant Bioplume. Ils sont ensuite éjectés sur une surface par le même effet. La tension du signal appliquée permet de contrôler avec précision la quantité de volume de liquide collectée ou éjectée. La start-up Biosystems est issue de ces travaux et propose ce type de dispositifs, concurrentiels aux robots « spotter », particulièrement adapté pour la fonctionnalisation de surface.

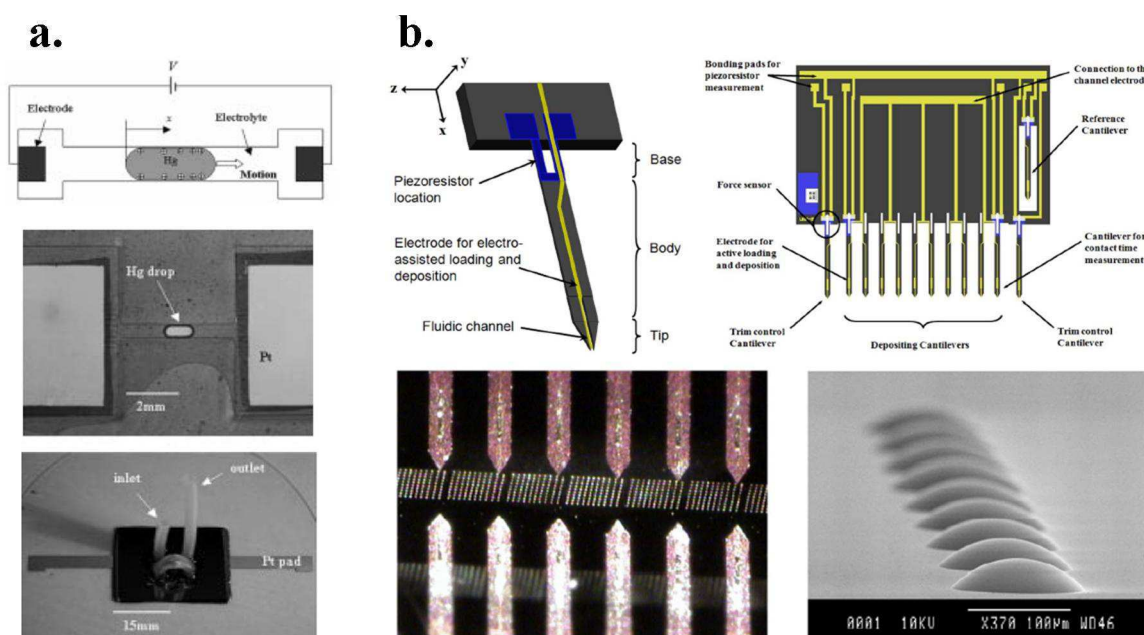


Fig. 17 : a. Illustration du principe de fonctionnement d'une pompe/valve utilisant les effets EWOD pour pousser ou éjecter des liquides. **b.** Schémas et photographies décrivant la géométrie des cantilevers creux appelés Bioplumes qui permettent de déposer des liquides de faible volume sur une surface.

1.1.2.2. La diélectrophorèse liquide (LDEP)

a. Le principe

Dans un liquide polarisable, tel que l'EDI ou d'autres solvants (alcools, acétone, DMSO : diméthylsulfoxyde ...), l'application de champs électriques induit une force diélectrophorèse, appelée généralement force DEP. En utilisant des architectures d'électrodes et un signal électrique adéquats, l'effet DEP peut être exploité pour contrôler et manipuler des petits volumes de liquides (du μL au pL). Par opposition à la diélectrophorèse (DEP), qui soumet une force sur des particules polarisables localement à l'intérieur d'un liquide, ce principe est appelé diélectrophorèse liquide (LDEP). D'après la littérature, l'effet LDEP se définit comme la réponse électromécanique d'un liquide isolant lorsqu'il est soumis à un champ électrique spécifique. Ce champ électrique est généré par une paire d'électrodes possédant une architecture spécifique par rapport au liquide soumis à l'effet LDEP. Le liquide est soit confiné entre deux électrodes parallèles en vis-à-vis (architecture fermée ou « two-plate architecture »), soit déposé sur deux électrodes parallèles coplanaires (architecture ouverte ou « single plate architecture »), séparé par un gap. Les différentes architectures sont représentées sur la Fig. 18. Pour les deux architectures, les électrodes sont polarisées avec un signal non uniforme oscillant (AC) ou un signal électrique continu (DC). Typiquement, les tensions requises sont au dessus de la centaine de volts RMS et les fréquences de travail sont aux alentours de 100kHz (même si pour certains liquides les fréquences peuvent être largement supérieures ou même en mode continu).

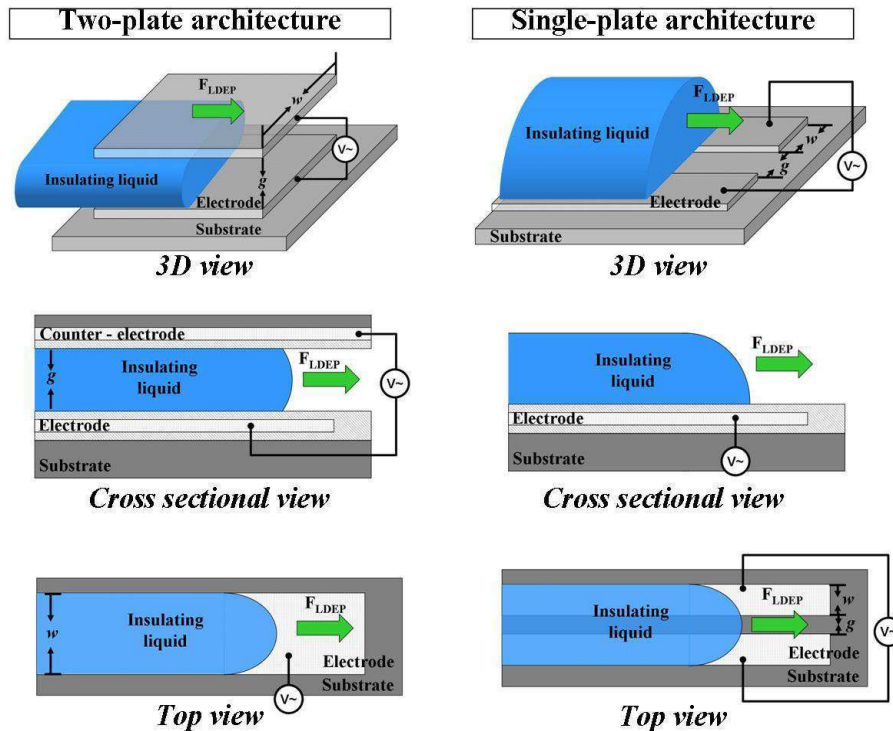


Fig. 18 : Schémas illustrant les actionnements de liquides par LDEP avec les configurations « ouvertes » et « fermées ».

L'origine de la force électromécanique LDEP et son lien avec l'effet EWOD sont détaillés en détails dans la partie 2.1.

L'actionnement LDEP est sans doute le plus souvent exploité avec une architecture d'électrodes spécifiques qui permet de créer un réseau de microgouttes auto alignées sur une surface, monodisperses en taille, de façon contrôlée et très rapide (moins de 100 ms). Le motif en question et mécanisme de formation de gouttes sont illustrés dans la Fig. 19. Tout d'abord, une goutte « mère » est dispensée sur une surface de nature isolante, aux propriétés relativement hydrophobes (parylène, téflon, ou encore SiOC...). Le matériau diélectrique sous-jacent qui recouvre des lignes coplanaires conductrices peut être un oxyde SiO₂, du nitrure (SiN, Si₃N₄), un oxyde High-k, etc. L'empreinte des électrodes correspond à deux lignes ou pistes disposées en parallèle, comportant à des endroits déterminés des excroissances (ou bosses) latérales en forme de demi-cercles qui vont favoriser localement la formation de goutte par des instabilités capillaires. Ces structures sont appelées par la suite structures « bump ». La couche isolante a pour rôle d'éviter une électrolyse de la solution si celle-ci était en contact direct avec les électrodes lors de leur polarisation.

Lorsqu'une tension sinusoïdale est appliquée entre les deux électrodes coplanaires, la goutte mère forme alors un doigt qui remonte progressivement le long des deux électrodes jusqu'à atteindre l'extrémité opposée au point de dépôt de la goutte. La section du doigt dans le plan vertical et perpendiculaire aux lignes est semi-circulaire, et sa surface est invariable le long du trajet. Si toutefois la largeur w des pistes est du même ordre de grandeur que leur espacement g , on considère alors que le doigt en tout point du trajet recouvre une zone inscrite entre les deux extrémités latérales des électrodes. Soit R , le rayon du doigt dans le plan vertical (section semi-circulaire), perpendiculaire au plan des électrodes coplanaires :

$$R = w + g / 2 \quad (1.4)$$

Lorsque le doigt atteint l'extrémité des pistes, sa progression est arrêtée, et le liquide stationnaire s'installe dans un équilibre hydrostatique établi par le champ électrique non-uniforme. Lorsque la tension sinusoïdale n'est plus appliquée, l'équilibre hydrostatique est rompu, le doigt se rétracte ; il se forme alors des gouttes semi-hémisphériques de rayon égal à $R + R_{bosse}$ à l'endroit où sont localisées les excroissances (ou bosses). Les gouttes se forment en raison de l'extinction du champ électrique localement non uniforme et son influence stabilisante au profit de la capillarité qui devient dominante. Cette instabilité hydrodynamique est plus classiquement exploitée dans des systèmes d'impression à jets d'encre, des cytomètres en flux et des appareils de dispense de liquide par spray, où des jets cylindriques de liquide doivent être formés.

Selon la théorie dite de Rayleigh-Plateau [Rayleigh 1945] afin de garantir la bonne formation des gouttes après extinction du signal alternatif appliqué entre les lignes coplanaires, les structures

« bump » doivent être espacées de manière régulière en respectant une distance λ^* , donnée par la relation suivante:

$$\lambda^* = 9.016R = 9.016(w + g/2) \quad (1.5)$$

Cette expression s'obtient par analogie avec la théorie de Plateau-Rayleigh appliquée initialement à la rupture des jets de liquides cylindriques en un réseau de gouttelettes.

De la même façon, certaines études ont souligné une optimisation du rayon R_{bosse} des structures « bump », à travers l'équation suivante:

$$\frac{2\pi}{3}(R_{bosse} + R)^3 \approx \frac{\pi}{2}R^2\lambda^* + \frac{2\pi}{3}R_{bosse}^3 \quad (1.6)$$

Cette équation traduit une égalité entre le volume du doigt de liquide sur une portion donnée de longueur λ^* , et le volume de la goutte formée sur la structure « bump » à partir du doigt fluide sur cette portion.

Ensuite, on substitue λ^* en fonction de R dans cette équation pour aboutir à une relation exprimant R_{bosse} en fonction de R . On trouve alors que :

$$R_{bosse} = 0.96.R \sim R \quad (1.7)$$

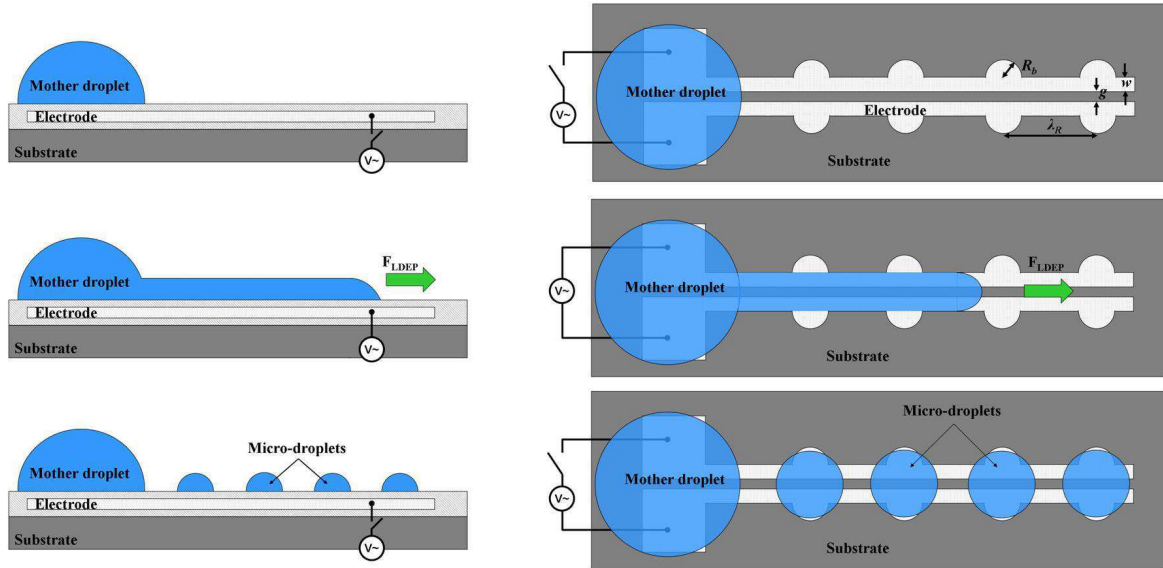


Fig. 19 : Illustration du phénomène de formation de microgouttes par LDEP.

Cette technique est largement utilisée par les groupes de recherche précédemment cités pour diverses applications liées aux protocoles biochimiques « on-chips ».

b. Les applications

Les effets EWOD et LDEP, étant très proches et complémentaires, les domaines d'application de l'effet LDEP rejoignent largement ceux de l'effet EWOD précédemment évoqués. Cependant, la technique LDEP est en réalité moins exploitée que la technique EWOD dans la littérature pour les déplacements de liquides sur une surface, les liquides isolants portant certainement un peu moins d'intérêt que les liquides biologiques, la plupart du temps conducteurs, dans les protocoles biochimiques. Néanmoins, les groupes de recherche, experts dans le déplacement de liquides par LDEP, à savoir l'Université de Rochester aux États Unis, l'Université de Calgary au Canada, l'Université de Tokyo au Japon et l'Université de NCTU à Taïwan, ont développé depuis une dizaine d'année des applications LOC.

Le Professeur T. B. Jones, à l'Université de Rochester, et ses collègues ont été les premiers à développer des technologies matures, exploitables pour la réalisation de protocoles biologiques « on-chip ». En particulier, T. B. Jones et ses collègues ont développé des plateformes microfluidiques qui utilisent l'effet LDEP pour déplacer des gouttes d'huile de volumes de l'ordre du microlitre. Ces actionnements sont réalisés avec des signaux électriques continus avec des tensions supérieures à 250 V_{RMS} [Wang 2011a, Wang 2011b]. Les gouttes d'huile sont ensuite déplacées jusqu'à des gouttes d'EDI, elles mêmes déplacées grâce aux électrodes. Il est ainsi possible de produire des émulsions doubles « on-chip » (cf. Fig. 20b). Dans un autre registre, T.B. Jones et ses collègues se sont également penchés sur le couplage des effets LDEP et des effets DEP. Lors d'un actionnement LDEP classique avec un liquide comprenant des particules polarisables, comprenant des électrodes avec structures « bump », les effets DEP agissent de manière à confiner les particules dans les gouttes les plus proches de la goutte mère. Comme le montre la Fig. 20a, Il est ainsi possible de contrôler les quantités de particules dans chaque goutte, selon les propriétés électriques des particules et l'éloignement des structures « bump » par rapport à la goutte mère [Agastin 2009].

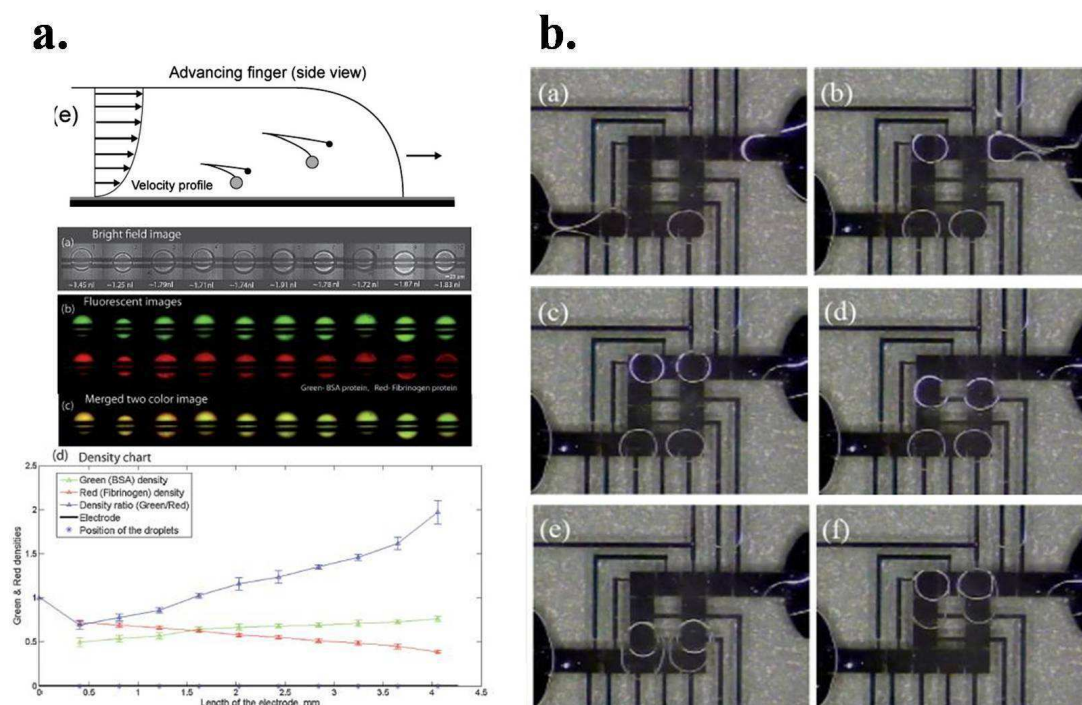


Fig. 20 : *a. Illustration du couplage des effets LDEP et DEP sur des géométries d'électrodes possédant des structures « bump ». b. Série de photographies montrant le déplacement de gouttes d'huile par LDEP et de gouttes d'EDI par EWOD pour la formation de doubles émulsions.*

Plus récemment, l'équipe du Professeur K. V. I. S. Kaler, à l'Université de Calgary, s'est intéressé aux phénomènes de formation de gouttes sur une surface pour la réalisation de protocoles biologiques « on-chip » automatisés. Une de leurs approches innovantes réside dans la formation de bicouches lipidiques utilisant la technique LDEP. A partir d'une goutte mère d'EDI, recouverte d'une fine couche d'huile, des microgouttes d'EDI sont formées sur la surface recouvertes, là encore, d'huile. En suivant ensuite un protocole précis, illustré sur la Fig. 21b, des bicouches lipidiques sont créées [Prakash 2013a]. L'équipe de Calgary a aussi développé des technologies et des géométries originales appliquées à la LDEP en configuration ouverte, lui offrant des avantages supplémentaires. A titre d'exemple, la Fig. 21c, montre l'ajout d'électrodes de très faibles largeurs en forme de flèche et disposées en peigne, qui permettent de déplacer les microgouttes précédemment créées par LDEP [Kaler 2010]. Dans la Fig. 21a, la technologie de l'empilement LDEP a été améliorée pour réaliser une surface microstructurée, donnant des angles naturels de contact au-delà de 140° pour une goutte d'EDI. Cela permet d'obtenir des phénomènes de formation de gouttes optimisés lorsque l'on veut déplacer des liquides biologiques contenant par exemple des protéines, connues pour abaisser fortement l'angle de contact du liquide sur la surface [Prakash 2013b].

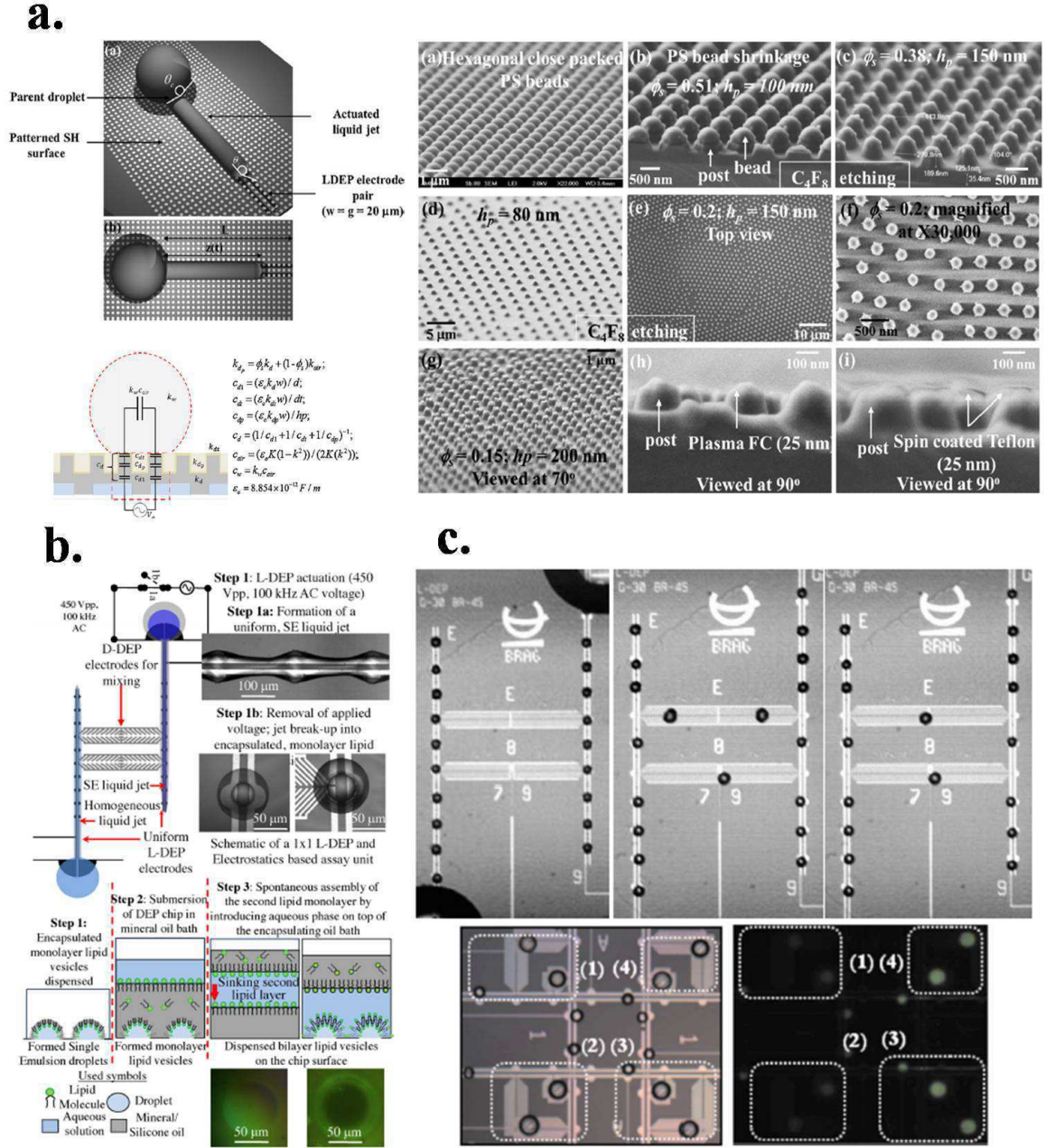


Fig. 21 : a. Schémas et photographies montrant un empilement technologique LDEP implémentant des microstructures pour rendre la surface super hydrophobe. **b.** Schémas décrivant un protocole biologique pour la formation de bicouches lipidiques par LDEP. **c.** Photographies illustrant la formation de gouttes par LDEP puis les déplacements et le mélange de ces gouttes deux à deux grâce à des géométries d'électrodes originales.

A l'Université de Tokyo, les équipes du LIMMS et du Fujita Lab., en collaboration sur ce sujet de thèse, possèdent aussi une expertise solide sur l'actionnement de liquides par LDEP. Les premiers travaux ont permis d'isoler des brins d'ADN dans des microgouttes formées par LDEP (cf. Fig. 22b). L'objectif est ensuite de venir sonder mécaniquement les brins d'ADN avec des nanotweezers en silicium, pour obtenir des informations sur ceux-ci [Wee 2008, Kumemura 2011]. La technique de formation de gouttes est aussi exploitée pour l'étude de réactions enzymatiques lors d'un mélange de

deux gouttes. Le protocole et les images associés à cette application sont illustrés sur la Fig. 22a [Kumemura 2012].

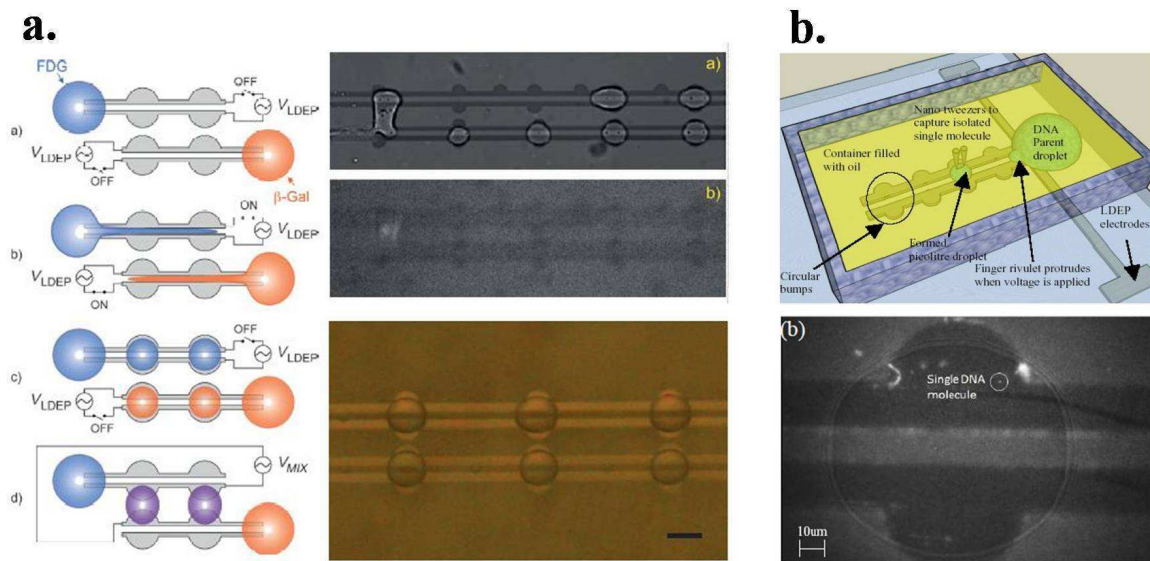


Fig. 22 : a. Schémas et photographies montrant la création d'un réseau de microgouttes sur deux paires d'électrodes LDEP, puis le mélange de ces gouttes deux à deux, pour l'étude de réactions enzymatiques. **b.** Schéma et photographie montrant l'isolation de brins d'ADN sur des gouttes formées par LDEP et l'analyse de ces brins grâce à des nanotweezers en silicium.

De la même manière que l'équipe de T.B. Jones à Rochester, une équipe de l'Université de Taïwan NCKU couple les effets des mécanismes LDEP et DEP dans des plateformes microfluidiques en configuration fermée. Comme le montre la Fig. 23, l'objectif est de déplacer les liquides par LDEP, puis de confiner les particules à l'intérieur du liquide à des endroits stratégiques à l'aide de géométries d'électrodes spécifiques [Chen 2011, Tsai 2011].

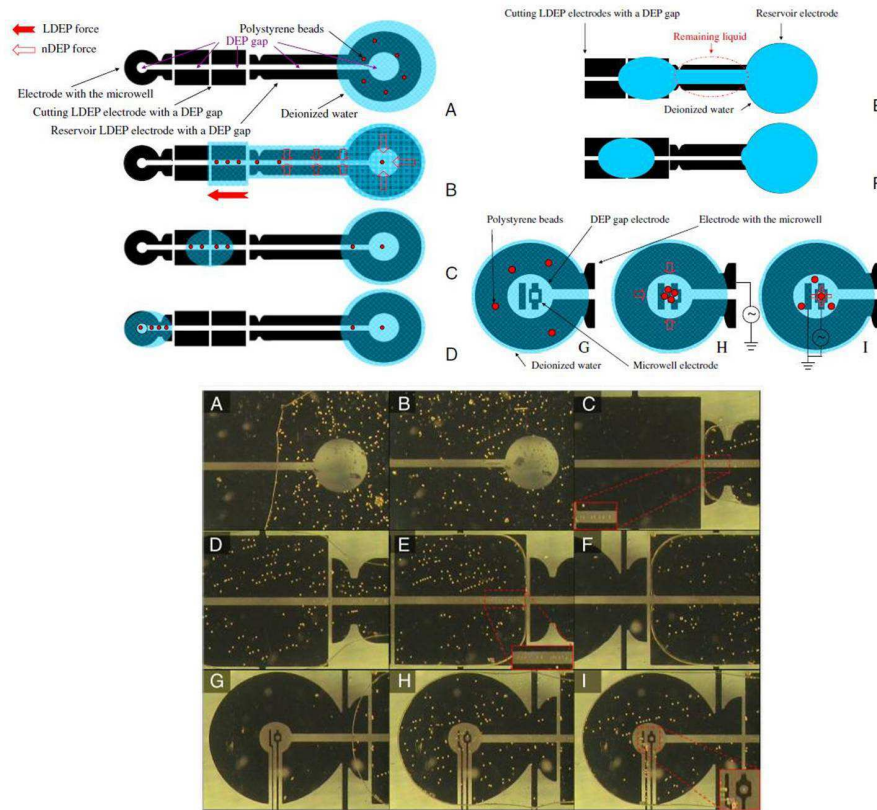


Fig. 23 : Schémas et photographies illustrant le couplage des effets LDEP et DEP sur un même composant. Le liquide est déplacé par effet LDEP, tandis que les particules du liquide sont ensuite confinées à des endroits spécifiques.

Le dernier paragraphe concerne les travaux de l'équipe du Professeur S. K. Fan, à l'Université NCTU de Taïwan, qui développe des composants couplant les deux effets EWOD et LDEP en configuration fermée. Sur la Fig. 24c, les gouttes d'EDI sont déplacées par effet EWOD tandis que les gouttes d'huile sont déplacées par effet LDEP [Fan 2009a]. Le couplage des deux techniques est ensuite utilisé pour permettre la décontamination de traces d'huile sur des gouttes d'EDI, particulièrement utile pour les détections en spectroscopie de masse (cf. Fig. 24a) [Fan 2011]. Sur la Fig. 24b, l'effet LDEP en configuration fermée est exploité pour former de longs doigts de liquide de longueur supérieure à 1 cm [Fan 2009b].

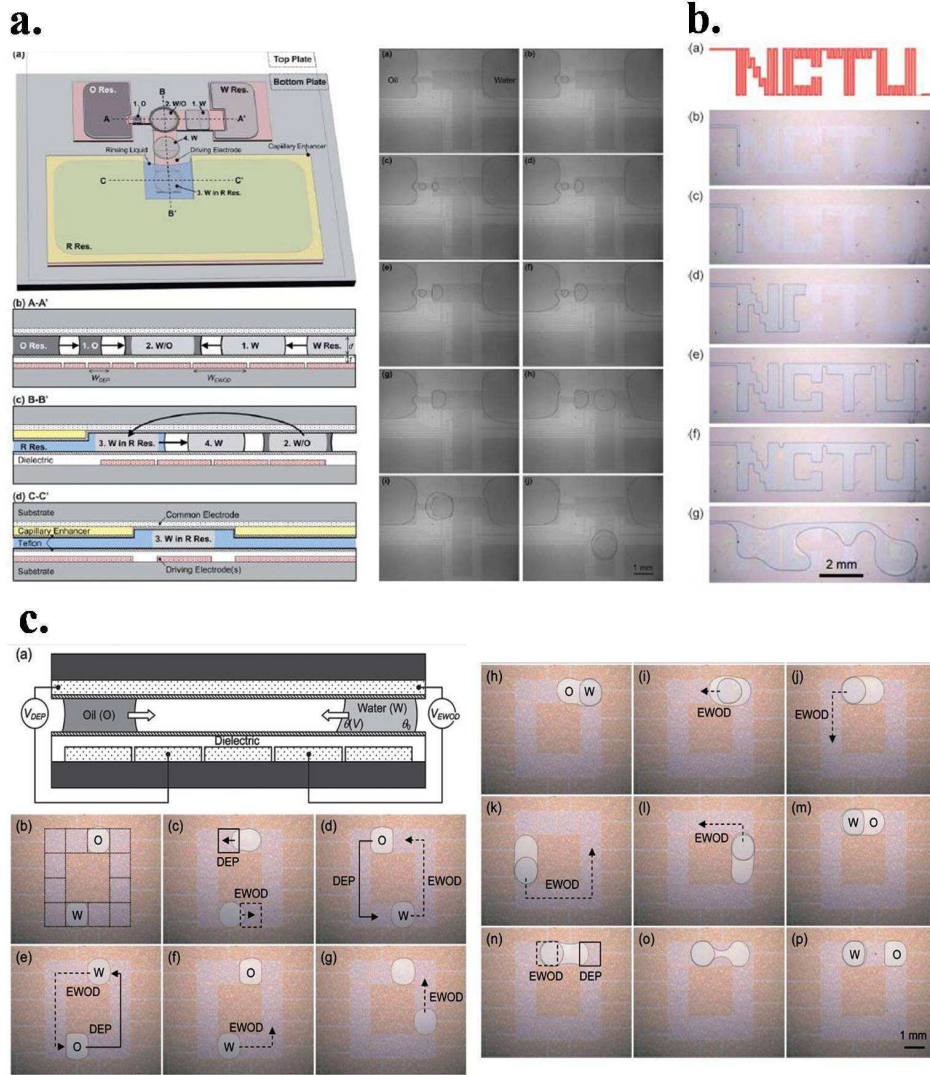


Fig. 24 : *a. Schémas et photographies illustrant la plateforme digitale pour le déplacement d'huile par LDEP et d'EDI par EWOD. Le protocole décrit permet la décontamination des gouttes d'EDI préalablement recouvertes d'huile. b. Série de photographies montrant l'évolution d'un long doigt de liquide au cours du temps formé par actionnement LDEP. c. Série de photographies illustrant le couplage des effets EWOD et LDEP sur un même composant.*

1.1.3. La microfluidique versatile, programmable et reconfigurable

Dans cette partie, un bref état de l'art de la microfluidique versatile, programmable et reconfigurable est proposé. Dans le domaine de la microfluidique, quelques équipes de recherche ont tenté de produire des composants ou des méthodes de fabrications approchant ces notions. On parle de microfluidique programmable lorsque les dispositifs microfluidiques possèdent des propriétés qui permettent de choisir, facilement et rapidement, les designs et les géométries de canaux, avant leurs

utilisations pour une application donnée. On trouve également le terme de microfluidique reconfigurable lorsque cette géométrie préalablement formée sur le composant peut être modifiée par la suite, afin d'adresser d'autres applications.

De récentes publications ont approché la notion de « programmabilité » pour la fabrication de moules utilisés pour la réalisation de puces microfluidiques en PDMS. Dans ces études, les moules ne sont pas fabriqués par des procédés et des équipements standards de type salle blanche. Les microstructures sur les moules sont réalisées avec des liquides, qui sont géométriquement confinés sur des zones hydrophiles. Les zones hydrophiles/hydrophobes sur les substrats sont généralement obtenues par des procédés de photolithographie. A titre d'exemple, la Fig. 25a illustre le protocole de fabrication de moules PDMS grâce à des formes 3D en glycérol [Liu 2009]. Le glycérol recouvre uniquement les zones hydrophiles qui correspondent à des formes de canaux, comme un serpentín ou une jonction Y. Sur les Fig. 25b et 25c, ce sont des gouttes et des doigts d'EDI, avec des dimensions variables, qui sont structurés sur les substrats [Park 2009, Goff 2012]. Ensuite le PDMS est coulé sur le substrat et les formes 3D d'EDI ou du glycérol sont reproduites dans le PDMS. La section des canaux formés est hémisphérique.

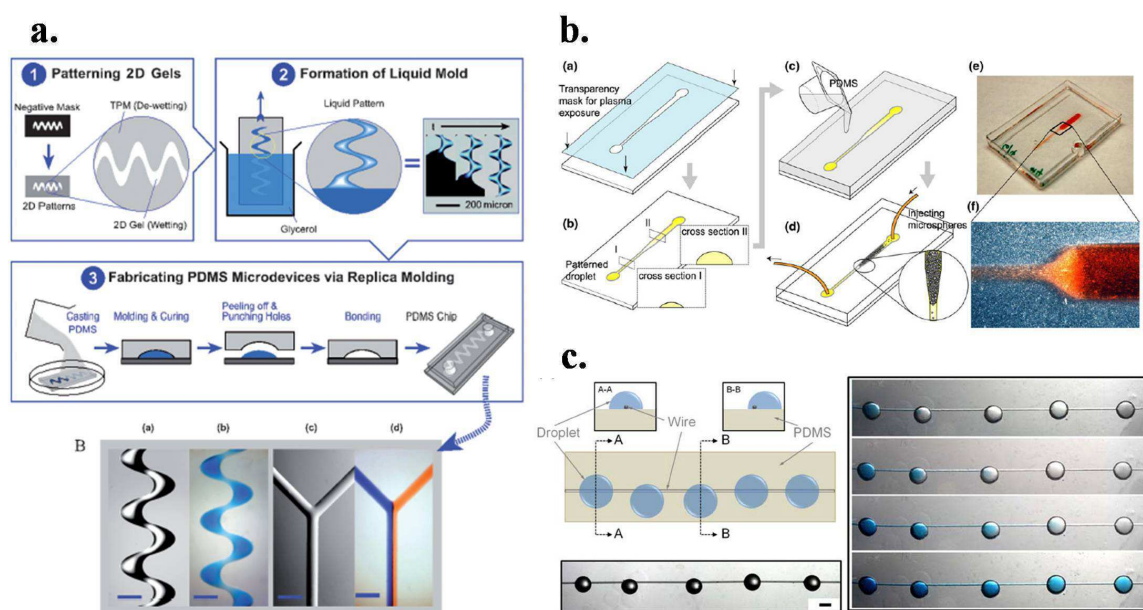


Fig. 25 : a&b&c. Schémas et photographies illustrant la méthode de fabrication rapide et simple de moules PDMS en utilisant judicieusement des délimitations de zones hydrophiles/hydrophobes pour contraindre le liquide dans une géométrie spécifique.

Concernant la fabrication de puces microfluidiques à géométrie programmable, plusieurs équipes ont reporté des méthodes innovantes et originales basées sur des principes très variés. Pour la plupart d'entre elles, les méthodes de fabrication de canaux à l'intérieur d'un composant ou d'un empilement spécifique nécessitent un module optique supplémentaire. Les deux références suivantes décrivent à

notre sens les technologies les plus abouties et les plus performantes à propos des notions de microfluidique programmable et reconfigurable. Dans Haulot et al. [Haulot 2012], un échauffement thermique optoélectronique local permet de configurer et reconfigurer un réseau de canaux dans des temps caractéristiques de l'ordre de la seconde. Sur la Fig. 26a, les zones d'un milieu solide sont localement fondues, à l'aide d'un masque, par chauffage optoélectronique. Dans Suguria et al. [Suguria 2009], le principe est quasi similaire avec la transition solide-liquide d'un hydrogel provoqué par l'irradiation d'une lumière. La Fig. 26b montre la formation de canaux à géométrie complexe à l'intérieur du composant. Ces méthodes puissantes permettent de produire immédiatement une infinité de géométries variées, grâce au caractère réversible des milieux utilisés (phase liquide ou phase solide).

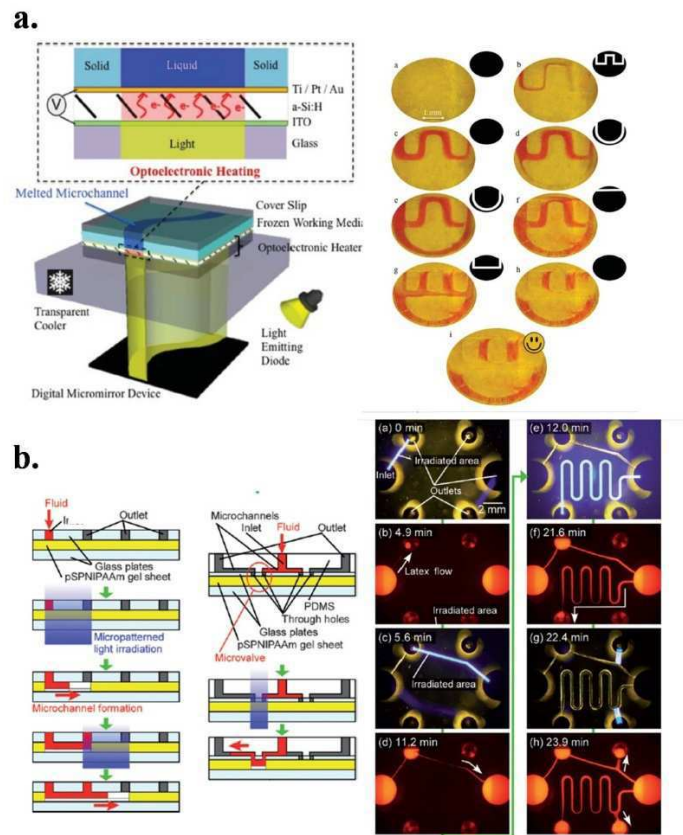


Fig. 26 : a&b. Schémas et photographies illustrant le principe de fonctionnement de microfluidique programmable et reconfigurable développé par [Haulot 2012] et [Suguria 2009].

1.2. Vers de nouvelles méthodes de fabrication de puces microfluidiques

Depuis l'émergence du domaine de la microfluidique, la microfluidique en flux continu (Continuous-Flow MicroFluidic : CMF) est considérée comme étant un outil puissant pour des applications variées, notamment dans les domaines de la biologie, la médecine, la pharmacologie et la cosmétique. L'écoulement et la manipulation des fluides en flux continu (régimes laminaires en général), dans des micro-canaux, est une méthode particulièrement attractive et simple. Cela donne également la possibilité de travailler à haut débit et son utilisation peut-être facilement automatisée et parallélisable, pour la réalisation de protocoles biologiques et chimiques en microsystèmes. Parmi les opérations fluidiques phares utilisant la CMF, on peut citer les formations de microgouttes monodisperses en écoulement, les séparations électrochimiques / électro-osmotiques, les extractions liquides-liquides, les micromélanges en flux... A ce titre, de nombreuses applications ont été menées avec succès en utilisant avantageusement les écoulements de fluides en microcanaux. Cependant, chaque application requiert un design spécifique, une géométrie propre, des dimensionnements de canaux précis en accord avec un cycle de fabrication qui lui sera dédié.

Ainsi, comme le montre la Fig. 27, la vie d'un composant microfluidique peut être segmentée en quatre phases :

- La phase de conception : le dimensionnement et les formes des canaux, les électrodes, les structures MEMS du composant fluide sont dessinées à l'aide d'outils CAO (conception assistée par ordinateur).
- La phase de fabrication : les motifs imaginés à la phase de conception sont fabriqués sur des substrats en silicium, en verre, en polymère en utilisant généralement des équipements et des procédés de type salle blanche.
- La phase de packaging : les composants nécessitent, par la suite, des étapes de packaging, la plupart du temps réalisées à l'extérieur du composant fluide, dans le but d'ajuster les entrées/sorties fluidiques, électriques ou mécaniques du composant et permettre sa connexion à l'instrumentation du banc expérimental, voire une connexion à un autre composant.
- La phase de test : les composants sont testés et caractérisés dans le but d'analyser ses performances, sa sensibilité, sa fiabilité...

La géométrie d'un composant fluide (canaux, jonctions entre deux ou plusieurs canaux, piliers, élargissement, rétrécissement de canaux, ports d'entrées et de sorties fluidiques) est définie lors de la phase de conception. Dans cette phase, il s'agit d'imaginer le dimensionnement entier du dispositif, en accord avec la phase de fabrication. Généralement, la phase de fabrication nécessite des équipements

et des procédés, plus ou moins coûteux selon la complexité du composant (par exemple, photolithographie, fonctionnalisation de surface, report et assemblage de substrats...). Dans la plupart des cas, et inévitablement au cours de la réalisation de nouveaux composants pour une application donnée, la phase de test montre que les performances du composant peuvent être améliorées en modifiant les géométries et le dimensionnement des canaux fluidiques. Ainsi, un nouveau cycle (comportant les quatre phases précédemment décrites) est lancé afin d'optimiser la géométrie du composant. De surcroît, à chaque fois qu'une nouvelle géométrie est conçue, un nouveau lot de fabrication, et également, une série d'étapes de packaging sont entrepris. Ce cycle est chronophage (de quelques semaines à plusieurs mois) et coûteux. De plus, les composants sont souvent jetés suite à leurs premières utilisations.



Fig. 27 : Illustration montrant les différentes phases de la vie d'un composant fluidique.

En conclusion, **les phases successives de conception, fabrication et packaging sont généralement longues et coûteuses** avant de pouvoir utiliser un composant fluidique, qui n'est pas dans le meilleur des cas, exploitable après un premier batch de fabrication. *A fortiori*, chaque cycle d'optimisation du composant multiplie les frais et la durée par deux. Afin d'éviter ces inconvénients, un challenge ambitieux est de produire un nouveau type de plateformes microfluidiques dont la géométrie des canaux est modulable et reconfigurable à l'infini. Ces plateformes innovantes doivent **être génériques, universelles et réutilisables, pour adresser l'ensemble des applications** et des écoulements en microfluidique continue. En produisant de telles plateformes, l'utilisateur programme, grâce à une interface PC, la géométrie de sa puce microfluidique, le dimensionnement de ses canaux, le nombre d'entrées et sorties fluidiques requises pour mener à bien son application. Si la géométrie n'est pas satisfaisante après les premiers tests en écoulement, l'utilisateur a ensuite la possibilité de reconfigurer la géométrie de ses canaux, sur le même composant afin d'initier une seconde série d'expériences. L'opération peut être répétée jusqu'à ce que les résultats de l'expérience soient obtenus avec succès. En d'autres termes, le composant fluidique en question est fabriqué puis packagé de telle sorte que l'utilisateur final programme entièrement la géométrie plus ou moins complexe des canaux

juste avant la phase d'expérience. Après la première phase de tests, l'utilisateur a la possibilité de modifier partiellement ou entièrement la géométrie sur le même composant utilisé précédemment, d'où la notion de géométrie programmable et reconfigurable.

Pour répondre à cette problématique, nous proposons de nous appuyer largement sur les deux techniques EWOD et LDEP, appartenant au domaine de la microfluidique digitale. Comme décrit précédemment, les transductions EWOD et LDEP sont connues pour manipuler les interfaces entre deux fluides, sur une surface, à l'échelle micrométrique ou millimétrique par des phénomènes électromécaniques. Elles permettent de réaliser, de façon précise, des fonctions fluidiques de base, plus ou moins complexes, en modulant les forces de tension de surface d'un liquide en réponse à des champs électriques induit par un réseau d'électrodes.

A l'instar de l'ensemble des domaines de la microfluidique, la microfluidique digitale connaît un essor croissant depuis son apparition au début des années 2000. Cependant, en comparaison de la microfluidique continue, le nombre d'applications potentiel est très restreint, comme le suggère le ratio entre le nombre de citations portant sur la microfluidique continue par rapport à celles portant sur la microfluidique digitale au cours des dix dernières années (cf. Fig. 28). Comme décrit dans la partie précédente, les techniques de DMF adressent principalement trois domaines d'application, à savoir la réalisation de protocole biochimique à l'échelle microscopique (picolitre au microlitre), la fabrication de lentilles / pixels miniatures et ajustables pour l'optique et la fabrication d'actionneurs mécaniques de type valve, pompe.

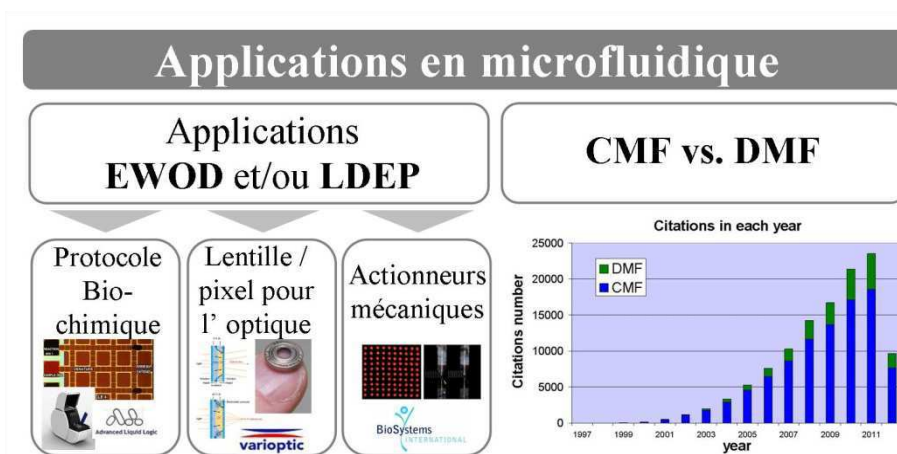


Fig. 28 : Schémas montrant les trois domaines d'applications principaux des techniques EWOD et LDEP et graphique donnant le nombre de citations recensées sur la base données Web of Science pour les entrées « continuous microfluidic » et « digital microfluidic » au cours des quinze dernières années.

Dans ce projet de thèse, nous proposons ainsi un nouveau domaine d'application pour la microfluidique digitale : la fabrication de puces microfluidiques continues en utilisant l'actionnement de type EWOD et LDEP. L'idée est de **tirer profit des transitions de phases liquide - solide de**

produits chimiques spécifiques. Il peut s'agir de matériaux tels que la paraffine qui change de phase en fonction de la température, de la colle UV, qui passe quasi instantanément d'un état liquide à un état solide par exposition aux rayons UV, ou encore de tout autre type de matériau qui possède une propriété de durcissement (colles à base d'époxy ou de silicone ou de résine, gels, polymères réticulant, agarose, gélatine, cires, wax...).

Le protocole s'articule autour de deux étapes majeures. La première consiste à contrôler précisément grâce aux actionnements EWOD / LDEP, les interfaces entre un fluide A, quelconque (par exemple de l'EDI) et un fluide B possédant une propriété de durcissement. L'objectif est ici de définir l'architecture fluide finale souhaitée en contrôlant ces interfaces. A cet instant, la seconde étape consiste à enclencher le phénomène de durcissement (changement de température, rayonnement UV,...) du fluide B, et donc fixer la géométrie à l'intérieur de la plateforme fluide. En conséquence, une puce microfluidique composée de structures / canaux délimités par le matériau B durci, est fabriquée et est prête à l'emploi pour des expériences et tests de microfluidique continue. Cette plateforme microfluidique, doit répondre au cahier des charges énoncé précédemment : elle doit être générique, universelle et réutilisable avec une géométrie modulable et reconfigurable selon l'application visée. Un mode de réalisation de ce type de plateforme microfluidique est représenté sur la Fig. 29.

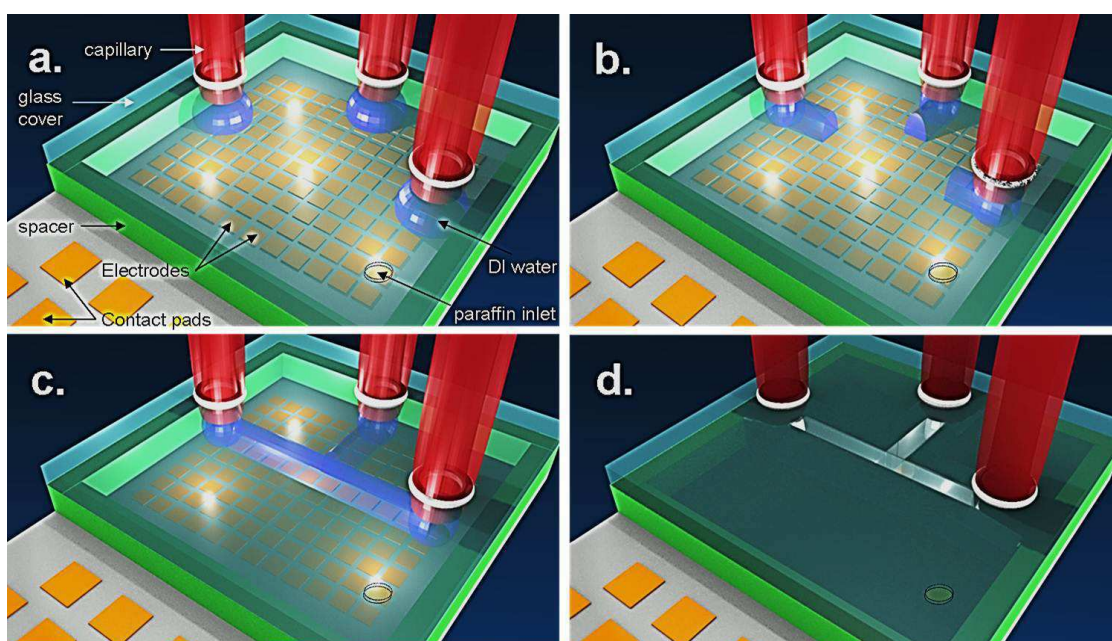


Fig. 29 : Schémas illustrant un mode de réalisation de plateforme microfluidique programmable et reconfigurable. **a.** La plateforme est composée d'un substrat comportant un réseau d'électrodes, d'une cavité fluide remplie de paraffine liquide, et d'un capot en verre. **b.** Les interfaces entre l'EDI et la paraffine liquide sont contrôlées par effet EWOD ou LDEP grâce aux électrodes. **c.** L'utilisateur choisit la forme et la position des doigts de liquide en vue de la formation d'un réseau de microcanaux. **d.** La température de la puce microfluidique est abaissée afin de solidifier la paraffine et fixer la géométrie des canaux.

1.3. La démarche scientifique

L'objectif principal de cette étude est de **concevoir, fabriquer et tester une nouvelle génération de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable reposant sur les techniques de microfluidiques digitales EWOD et LDEP**. Dans le but de parvenir à ce challenge principal, deux jalons sont définis et comportent chacun des aspects de modélisation, conception, fabrication et d'analyses de résultat (cf. Fig. 30).

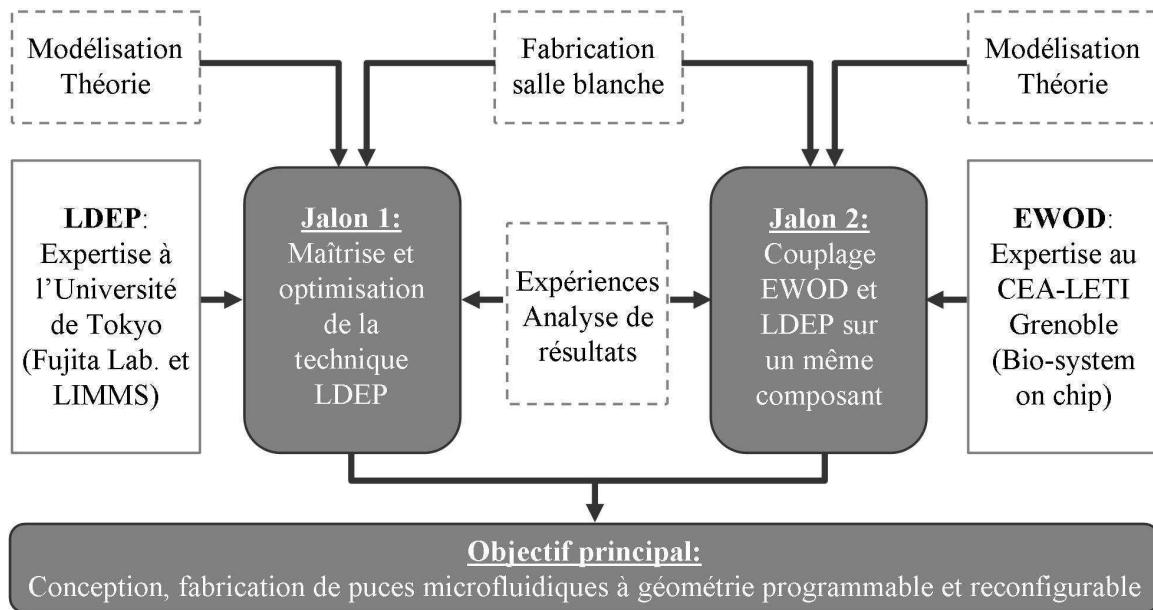


Fig. 30 : Schéma illustrant la démarche scientifique utilisée afin de réaliser les différents objectifs de la thèse.

1.3.1. La maîtrise de la technique LDEP

Bien que la technique et la technologie EWOD soit étudiée au CEA-LETI (en particulier le Service SBSC qui m'a accueilli pendant cette thèse) depuis une dizaine d'années, la technique LDEP n'y a pas été instruite. Le premier jalon consiste ainsi à maîtriser, puis optimiser les différents aspects de la technique en s'appuyant sur les bases solides acquises par les laboratoires du LIMMS et du Fujita Laboratory à l'Université de Tokyo, équipes collaborant sur ce projet de thèse.

Comme indiqué précédemment, la LDEP nécessite généralement des signaux électriques oscillants avec des tensions de l'ordre de plusieurs centaines de volts RMS et des fréquences s'étalant de quelques dizaines de kHz à plusieurs centaines de kHz. De tels signaux électriques sont délivrés par des amplificateurs de tensions, non standards, complexes, coûteux et à forte consommation électrique. En conséquence, il est difficile d'envisager une co-intégration CMOS (complementary metal oxide

semiconductor) avec la technologie LDEP sur un même composant en silicium et un système complet, de type LOC ou μ TAS, portable et à faible consommation d'énergie.

En considérant de telles contraintes, le premier objectif est de réduire significativement les tensions et les fréquences requises pour l'actionnement de liquide par LDEP en optimisant notamment le choix et les propriétés électriques des matériaux, disponibles dans les salles blanches du CEA-LETI. Il s'agit en premier lieu d'établir un modèle électromécanique, qui gouverne, le plus fidèlement possible en accord avec les expériences, les interactions électriques entre les différentes couches de la technologie et les liquides déplacés en surface par la technique LDEP. Ce modèle servira de base pour montrer que les propriétés des matériaux diélectriques, recouvrant les électrodes LDEP, ont une influence majeure sur l'efficacité de la technique LDEP.

En s'appuyant sur ce modèle, la seconde étape consiste à fabriquer des designs typiques et basiques, précédemment utilisés dans la littérature, en implémentant un large panel d'empilements de couches diélectriques (par exemple SiN, SiOC, Al₂O₃, HfO₂, ZrO₂ ...). Ensuite, les différents empilements seront caractérisés, du point de vue électrique et fluide, afin d'établir une liste d'empilements de couches diélectriques compatibles avec l'utilisation de la technique LDEP avec des tensions d'actionnement faibles, une bonne répétabilité, une robustesse aux champs électriques et un actionnement fluide de bonne qualité. En d'autres termes, les empilements diélectriques doivent répondre à un cahier des charges précis dans le but d'éviter des phénomènes tels que l'électrolyse ou l'échauffement par effet Joule des liquides soumis aux forces électromécaniques et donnant lieu à des déplacements de liquide contrôlés et précis.

1.3.2. Le couplage des techniques EWOD et LDEP sur un même composant

Le second jalon consiste à concevoir une technologie et des designs compatibles avec les deux techniques de microfluidique digitale EWOD et LDEP. Dans cette partie, il sera préférable de travailler avec des plateformes de microfluidique digitale, possédant une architecture dite « fermée », composées d'un substrat en silicium, d'une cavité fluide et d'un capot en verre. Ce type de composant est typiquement exploité pour les protocoles biochimiques à l'échelle micrométrique nécessitant la manipulation de gouttes par effet EWOD. Ainsi, le couplage des techniques EWOD et LDEP sur un même composant fluide permet d'étendre au maximum la gamme des liquides manipulables par champs électriques, l'électromouillage étant particulièrement adapté aux liquides conducteurs (conductivités supérieures au mS.m⁻¹) et la diélectrophorèse liquide adaptée aux liquides plutôt isolants ou semi-isolants (conductivités inférieures au μ S.m⁻¹). Cette volonté consistant à

déplacer une plus grande variété de liquides est directement corrélée au souhait d'adresser un maximum d'applications pour les lab-on-a-chip en utilisant la microfluidique digitale. A titre d'exemple, les protocoles sur puce dans lesquels la manipulation de liquides isolants ou semi isolants, en supplément des liquides conducteurs manipulable par EWOD, est pertinente, sont par exemple:

- Les micro-extractions liquide-liquide sur puce [Wijethunga 2011].
- Les formations et manipulations de douches émulsions sur puce pour l'optique et la biologie [Wang 2012, Fan 2009a].
- Les protocoles d'imagerie de tomographie à émission de positons (PET) sur puce [Wheeler 2005, Moon 2006, Jebrail 2011].

1.3.3. La microfluidique à géométrie programmable et reconfigurable

Le challenge principal de cette thèse consiste à démontrer la possibilité de produire des puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable. En s'appuyant sur les résultats obtenus dans les deux premiers jalons, il s'agit de fournir des plateformes de microfluidique digitale dont l'empilement technologique est optimisé pour résister aux champs électriques dans le temps et est compatible avec les technologies LDEP et EWOD pour manipuler une gamme étendue de liquides.

Il s'agira dans un premier temps de travailler avec des matériaux de type paraffine – cire, qui sont capables de changer d'état (liquides vers solides et inversement) par des changements de température. Les paraffines ou alcanes possèdent avantageusement des températures de fusion comprises entre 10 et 50°C. Pour rappel, l'idée est de contrôler les interfaces entre une phase aqueuse et une phase de paraffine grâce aux techniques LDEP/EWOD. Une fois que les contours de la forme de la phase aqueuse définissent la géométrie de canaux finale souhaitée, la paraffine est solidifiée en refroidissant la puce microfluidique en dessous de la température de fusion (par exemple en utilisant un module Peltier). A ce stade, la puce microfluidique est prête à l'emploi pour une expérience de microfluidique continue en connectant les entrées / sorties à des contrôleurs en pression ou des pousses seringues externes. Le protocole détaillé est décrit dans la Fig. 31.

L'objectif ici est de montrer les aspects programmables et reconfigurables, qui confèrent à ce concept tous ces avantages. En effet, les plateformes de microfluidique digitales doivent être génériques pour produire un maximum de géométries différentes à partir d'un même design. De plus, un nombre maximum de cycles de température doit être supporté, dépeignant ainsi la plateforme microfluidique comme réutilisable et robuste.

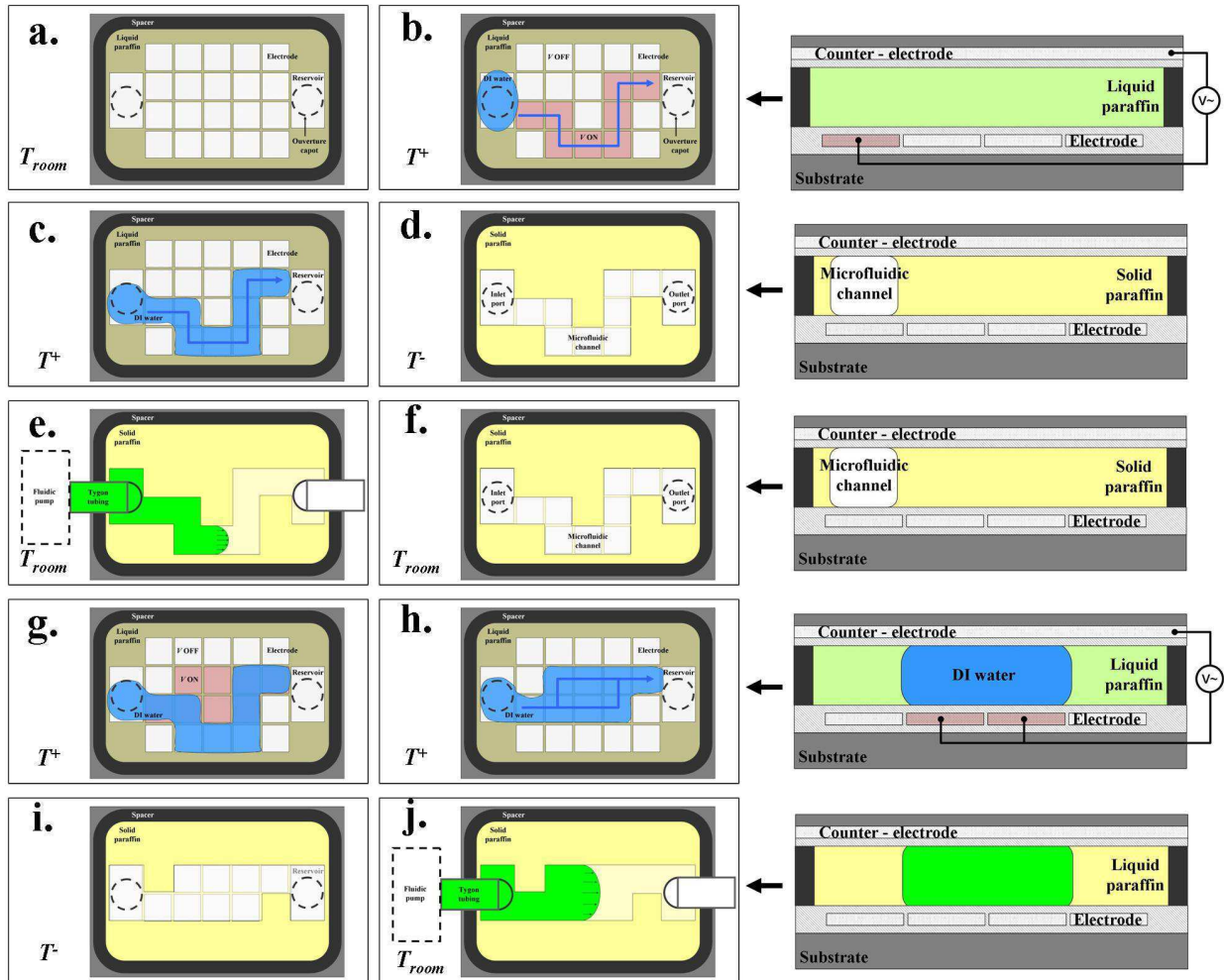


Fig. 31 : Schémas illustrant un des modes de réalisation choisis pour adresser le concept de microfluidique programmable et reconfigurable.

1.4. Références

- [**Agastin 2009**] S. Agastin, M. R. King, T. B. Jones, “Rapid enrichment of biomolecules using simultaneous liquid and particulate dielectrophoresis”, *Lab on a Chip*, 2009, 9, 2319–2325.
- [**Berthier 2006**] J. Berthier, P. Clementz, O. Raccurt, D. Jary, P. Claustre, C. Peponnet, Y. Fouillet, “Computer aided design of an EWOD microdevice” *Sensors and Actuators, A: Physical*, 2006, 127, 283-294.
- [**Berge 2000**] B. Berge, J. Peseux, “Variable focal lens controlled by an external voltage: An application of electrowetting”, *European Physical Journal E*, 2000, 3, 159-163.
- [**Chang 2010**] J. H. Chang, D. Y. Choi, S. Han, J. J. Pak; “Driving characteristics of the electrowetting-on-dielectric device using atomic-layer-deposited aluminum oxide as the dielectric”, *Microfluidics Nanofluidics*, 2010, 8, 269-273.
- [**Chatterjee 2006**] D. Chatterjee, B. Hetayothin, A. R. Wheeler, D. J. King, R. L. Garrell, “Droplet-based microfluidics with nonaqueous solvents and solutions” *Lab on a Chip*, 2006, 6, 199-206.
- [**Chatterjee 2009**] D. Chatterjee, H. Shepherd, R. L. Garrell, “Electromechanical model for actuating liquids in a two-plate droplet microfluidic device”, *Lab on a Chip*, 2009, 9, 1219-1229.
- [**Chen 2011**] C. H. Chen, S. L. Tsai, M. K. Chen, L. S. Jang, “Effects of gap height, applied frequency, and fluid conductivity on minimum actuation voltage of electrowetting-on-dielectric and liquid dielectrophoresis” *Sensors and Actuators B Chemical*, 2011, 159, 321-327.
- [**Delattre 2012**] C. Delattre, C. P. Allier, Y. Fouillet, D. Jary, F. Bottausci, D. Bouvier, G. Delapierre, M. Quinault, A. Rival, L. Davoust, C. Peponnet, “Macro to microfluidics system for biological environmental monitoring”, *Biosensors and Bioelectronics*, 2012, 36, 230-235.
- [**Eydelnant 2012**] I. A. Eydelnant, U. Uddayasankar, B. Li, M. W. Liao, A. R. Wheeler, “Virtual microwells for digital microfluidic reagent dispensing and cell culture”, *Lab on a Chip*, 2012, 12, 750-757.
- [**Fan 2009a**] S. K. Fan, T. H. Hsieh, D. Y. Lin, “General digital microfluidic platform manipulating dielectric and conductive droplets by dielectrophoresis and electrowetting”, *Lab on a Chip*, 2009, 9, 1236-1242.
- [**Fan 2009b**] S. K. Fan, W. J. Chen, T. H. Lin, T. T. Wang, Y. C. Lin, “Reconfigurable liquid pumping in electric-field-defined virtual microchannels by dielectrophoresis”, *Lab on a Chip*, 2009, 9, 1590-1595.
- [**Fan 2011**] S. K. Fan, Y. W. Hsu, C. H. Chen, “Encapsulated droplets with metered and removable oil shells by electrowetting and dielectrophoresis”, *Lab on a Chip*, 2011, 11, 2500-2508.
- [**Felton 2003**] M. J. Felton, “Lab on a chip: Poised on the brink”, *Analytical Chemistry*, 2003, 75, 505-508.

- [Fouillet 2008]** Y. Fouillet, D. Jary, C. Chabrol, P. Claustre, C. Peponnet, “Digital microfluidic design and optimization of classic and new fluidic functions for lab on a chip systems” *Microfluidics Nanofluidics*, 2008, 4, 159-165.
- [Goff 2012]** C. M. Goff, S. H. Chao, R. H. Johnson, D. R. Meldrum, “Surface tension-controlled threedimensional water molds: theory and applications”, *Microfluidics Nanofluidics*, 2012, 13, 891-897.
- [Haulot 2012]** G. Haulot, A. J. Benahmed, C. M. Ho, “Optoelectronic reconfigurable microchannels”, *Lab on a Chip*, 2012, 12, 5086-5092.
- [Huckle 2008]** D. Huckle, “Point-of-care diagnostics: An advancing sector with nontechnical issues”, *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2008, 8, 679-688.
- [Jebrail 2011]** M. J. Jebrail, H. Yang, J. M. Mudrik, N. M. Lafrenière, C. McRoberts, O. Y. Al-Dirbashi, L. Fisher, P. Chakraborty, A. R. Wheeler, “A digital microfluidic method for dried blood spot analysis”, *Lab on a Chip*, 2011, 11, 3218-3224.
- [Kaler 2010]** K. V. I. S. Kaler, R. Prakash, D. Chugh, “Liquid dielectrophoresis and surface microfluidics”, *Biomicrofluidics*, 2010, 4, 022805.
- [Kumemura 2011]** M. Kumemura, D. Collard, N. Sakaki, C. Yamahata, M. Hosogi, G. Hashiguchi, H. Fujita, “Single-DNA-molecule trapping with silicon nanotweezers using pulsed dielectrophoresis”, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2011, 21, 054020 .
- [Kumemura 2012]** M. Kumemura, D. Collard, S. Yoshizawa, B. Wee, S. Takeuchi, H. Fujita, “Enzymatic Reaction in Droplets Manipulated with Liquid Dielectrophoresis,” *ChemPhysChem*, 2012, 13, 3308-3312.
- [Lapierre 2011]** F. Lapierre, G. Piret, H. Drobecq, O. Melnyk, Y. Coffinier, V. Thomy, R. Boukherroub, “High sensitive matrix-free mass spectrometry analysis of peptides using silicon nanowires-based digital microfluidic device” *Lab on a Chip*, 2011, 11, 1620-1628.
- [Laser 2004]** D. J. Laser, J. G. Santiago, “A review of micropumps”, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2004, 14, 35-64.
- [Leïchlé 2007]** T. Leïchlé, L. Tanguy, L. Nicu, “Electrowetting-assisted drop deposition for controlled spotting”, *Applied Physics Letters*, 2007, 91, 224102.]
- [Leïchlé 2008]** T. Leïchlé, M. Lishchynska, F. Mathieu, J. B. Pourciel, D. Saya, L. Nicu, “A microcantilever-based picoliter droplet dispenser with integrated force sensors and electroassisted deposition means”, *Journal of Microelectromechanical Systems*, 2002, 11, 454-461, 17, 1239-1253.
- [Liu 2009]** X. Liu, Q. Wang, J. Qin, B. Lin, “A facile ‘liquid-molding’ method to fabricate PDMS microdevices with 3-dimensional channel topography”, *Lab on a Chip*, 2009, 9, 1200-1205.
- [Malk 2010]** R. Malk, “Ecoulements en gouttes activés par électromouillage”, PhD Thesis., Université de Grenoble.

- [**Manz, 1990**] A. Manz, N. Graber, H. M. Widmer, “Miniaturized Total Chemical-Analysis Systems - a Novel Concept for Chemical Sensing”, 1990, *Sensors and Actuators B-Chemical*, 1, 244-248.
- [**Moon 2002**] H. Moon, S. K. Cho, R. L. Garrell, C. J. Kim, “Low voltage electrowetting-on-dielectric”, *Journal of Applied Physics*, 2002, 92, 4080-4087.
- [**Moon 2006**] H. Moon, A. R. Wheeler, R. L. Garrell, J. A. Loo, C. J. Kim, “An integrated digital microfluidic chip for multiplexed proteomic sample preparation and analysis by MALDI-MS”, *Lab on a Chip*, 2006, 6, 1213-1219.
- [**Mugele 2005**] F. Mugele, J. C. Baret, “Electrowetting: from basics to applications” *Journal of Physics-Condensed Matter*, 2005, 17, 705-774.
- [**Nelson 2011**] W. C. Nelson, C. J. Kim, “Monolithic fabrication of EWOD chips for picoliter droplets”, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2011, 20, 1419-1427.
- [**Oh 2006**] K. W. Oh, C. H. Ahn, “A review of microvalves”, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2006, 16, 13-39.
- [**Park 2009**] J. Y. Park, C. M. Hwang, S. H. Lee, “Ice-lithographic fabrication of concave microwells and a microfluidic network”, *Biomedical Microdevices*, 2009, 11, 129-133.
- [**Pollack 2000**] M. G. Pollack, R. B. Fair, A. Shenderov, “Electrowetting-based actuation of liquid droplets for microfluidic applications”, *Applied Physics Letter*, 2000, 77, 1725-1726.
- [**Pollack 2002**] M. G. Pollack, A. Shenderov, R. B. Fair, “Electrowetting-based actuation of droplets for integrated microfluidics” *Lab on a Chip*, 2002, 2, 96-101.
- [**Prakash 2013a**] R. Prakash, K. V. I. S. Kaler, “Liquid dielectrophoresis dispensing of vesicles for on-chip nucleic acid isolation and detection”, *Colloids and Surfaces A*, 2013, 432, 42– 49.
- [**Prakash 2013b**] R. Prakash, D. P. Papageorgiou, A. G. Papathanasiou, K. V. I. S. Kaler, “Dielectrophoretic liquid actuation on nano-textured super hydrophobic surfaces”, *Sensors and Actuators B*, 2013, 182, 351– 361.
- [**Rayleigh 1945**] Lord Rayleigh, “The theory of sound”, vol.2, Cambridge University Press, 1945, reissued 2011.
- [**Srinivasan 2004a**] V. Srinivasan, V. K. Pamula, R. B. Fair, “An integrated digital microfluidic lab-on-a-chip for clinical diagnostics on human physiological fluids”, *Lab on a Chip*, 2004, 4, 310-315.
- [**Srinivasan 2004b**] V. Srinivasan, V. K. Pamula, R. B. Fair, “Droplet-based microfluidic lab-on-a-chip for glucose detection”, *Analytica Chimica Acta*, 2004, 507, 145-150.
- [**Suguria 2012**] S. Sugiura, A. Szilágyi, K. Sumaru, K. Hattori, T. Takagi, G. Filipcsei, M. Zrínyi, T. Kanamori, “On-demand microfluidic control by micropatterned light irradiation of a photoresponsive hydrogel sheet”, *Lab on a Chip*, 2009, 9, 196-198.
- [**Tsai 2011**] S. L. Tsai, J. L. Hong, M. K. Chen, L. S. Jang, “Experimental study of dielectrophoresis and liquid dielectrophoresis mechanisms for particle capture in a droplet”, *Electrophoresis*, 2011, 32, 1337-1347.

- [**Verplanck 2007**] N. Verplanck, E. Galopin, J. C. Camart, V. Thomy, Y. Coffinier, R. Boukherroub, "Reversible electrowetting on superhydrophobic silicon nanowires", *Nanoletters*, 2007, 7, 813-817.
- [**Wang 2011a**], "Microfluidic actuation of insulating liquid droplets in a parallel-plate device", *Proceedings of Electrostatics 2011*, 2011 (J. Phys.: Conf. Ser. 301 012057).
- [**Wang 2011b**] W. Wang, T. B. Jones, D. R. Harding, "On-chip double emulsion droplet assembly using electrowetting-on-dielectric (EWOD) and dielectrophoresis (DEP)", *Fusion Science and Technology*, 2011, 59, 240-249.
- [**Wee 2008**] B. Wee, M. Kumemura, D. Collard, H. Fujita, "Isolation of single DNA molecule in a picolitre-sized droplet formed by liquid dielectrophoresis", *Proceedings of Twelfth International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences*, 2008,.
- [**Wheeler 2005**] A. R. Wheeler, H. Moon, C. A. Bird, R. R. O. Loo, C. J. Kim, J. A. Loo, R. L. Garrell, "Digital microfluidics with in-line sample purification for proteomics analyses with MALDI-MS", *Analytical Chemistry*, 2005, 77, 534-540.
- [**Whitesides 2006**] G. M. Whitesides, "The origins and the future of microfluidics", *Nature*, 2006, 442, 368-373.
- [**Wijethunga 2011**] P. A. L. Wijethunga, Y. S. Nanayakkara, P. Kunchala, D. W. Armstrong, H. Moon, "On-chip drop-to-drop liquid microextraction coupled with real-time concentration monitoring technique", *Analytical Chemistry*, 83, 1658-1664.
- [**Yamahata 2008**] C. Yamahata, D. Collard, B. Legrand, T. Takekawa, M. Kumemura, G. Hashiguchi, H. Fujita, "Silicon nanotweezers with subnanometer resolution for the micromanipulation of biomolecules", *Journal of Microelectromechanical Systems*, 2008, 17, 623-631.
- [**Yi 2006**] C. Q. Yi, C. W. Li, S. Ji, M. Yang, "Microfluidics technology for manipulation and analysis of biological cells", *Analytica Chimica Acta*, 2006, 560, 1-23.
- [**Yun 2002**] K. S. Yun, I. J. Cho, J. U. Bu, C. J. Kim, E. Yoon, "A surface-tension driven micropump for low-voltage and low-power operations", *Journal of Microelectromechanical Systems*, 2002, 11, 454-461.

Sites Internet :

- [**@1**] www.bccresearch.com.
- [**@2**] www.frost.com.
- [**@3**] www.genomics.agilent.com.
- [**@4**] www.abbottdiabetescare.com.
- [**@5**] www.biofiredx.com/BioSurveillance.
- [**@6**] www.raindancetech.com/core-technology.
- [**@7**] www.liquid-logic.com.
- [**@8**] www.liquavista.com.

2. Chapitre 2 : La diélectrophorèse liquide

Comme énoncé dans la sous-section 1.3.1., la première étude du sujet de thèse se concentre sur la technique de microfluidique digitale appelée diélectrophorèse liquide ou « LDEP ». Par LDEP, on entend l'application d'une force électrique, générée par un champ électrique oscillant non uniforme, sur un liquide. Lorsque le liquide, de préférence isolant ou semi-isolant (conductivité égale ou inférieure au $\mu\text{S.m}^{-1}$), est situé dans le champ électrique, les molécules du liquide acquièrent un dipôle non nul et se polarisent. Dans la mesure où le champ est non uniforme, une force de Coulomb apparaît et induit le déplacement des molécules du liquide, et ainsi de tout le liquide, vers un maximum de champ. Le liquide est alors naturellement contraint par le champ électrique et est « étiré » sous forme de « doigt fluide » le long des deux électrodes qui génèrent le champ électrique.

Ce chapitre est divisé en trois grandes parties. Il reprend la plupart des résultats publiés dans quatre articles parus dans des journaux avec comité de lecture :

- Article n°1 : R. Renaudot, *et al.*, « Optimization of LDEP digital microfluidic transduction for biomedical applications », publié dans le journal *Micromachines*.
- Article n°2 : R. Renaudot, *et al.*, « Optimized micro devices for liquid-dielectrophoresis (LDEP) actuation of conductive solutions », publié dans *Sensors and Actuators B Chemical*.
- Article n°3 : R. Renaudot, *et al.*, « Performances of a broad range of dielectric stacks for liquid dielectrophoresis transduction », publié dans *Microfluidics Nanofluidics*.
- Article n°4 : R. Renaudot, *et al.*, « Alternative method for local surface functionalization using liquid dielectrophoresis : an application with polyethyleneimine polymer for bacteria trapping onto a surface », publié dans le journal *RSC Advances*.

La première partie rappelle le principe, la théorie et le modèle électromécanique établis pour décrire les déplacements de liquides par LDEP.

La seconde partie discute des principaux résultats expérimentaux obtenus sur les puces microfluidiques fabriquées au CEA-LETI. En s'appuyant sur le modèle électromécanique, les empilements technologiques ont été optimisés afin d'obtenir des performances égales ou supérieures à l'état de l'art. Les principales études mises en place décrivent en particulier l'influence de la conductivité et des tensions de surface des liquides sur l'actionnement LDEP, l'influence des empilements diélectriques sur la tension d'actionnement des liquides, l'empilement des couches

diélectriques sur la résistance au champ électrique, tout en maintenant un actionnement fluidique de bonne qualité.

La dernière partie propose une application pertinente pour les domaines des LOC et des MEMS/NEMS, utilisant avantageusement la LDEP comme un outil de fonctionnalisation localisée de surface.

2.1. Principe, théorie et modèle électromécanique

Dans cette partie, le principe et la théorie de la technique de la LDEP sont rappelés, puis le modèle électromécanique gouvernant les interactions entre le champ électrique et les liquides, soumis aux forces électrostatiques, est établi.

Pellat fut le premier physicien à observer le phénomène de la LDEP en 1895 [Pellat 1895]. Son expérience décrit une paire d'électrodes parallèles, disposées en vis-à-vis et séparées par un gap de distance g . Cette paire d'électrodes est partiellement immergée dans un bain, qui contient un liquide isolant de densité ρ_{liq} et de permittivité ϵ_{liq} .

Sous l'application d'une tension V sinusoïdale entre les deux électrodes, le liquide isolant (de constante diélectrique ϵ et de masse volumique ρ) monte verticalement le long des électrodes (en recouvrant les régions de maximum de champ électrique) jusqu'à atteindre un nouvel équilibre à une hauteur spécifique h , dépendant directement de la valeur de la tension V . La hauteur d'élévation du liquide est ainsi donnée par la formule suivante :

$$h \approx \frac{(\epsilon - \epsilon_0)E^2}{2\rho g} \quad (2.1)$$

Où

$$E = V/s \quad (2.2)$$

Dans cette première expérience de Pellat, le liquide en question est de l'huile. Plusieurs décennies plus tard, en 1971, T. B. Jones et ses collègues développent un siphon diélectrique, basé sur le même principe [Jones 1971]. Les expériences démontrent que des interfaces liquides peuvent être déplacées sous l'action de champs électriques. Cependant ces deux premières expériences ont été réalisées à l'échelle macroscopique (cf. Fig. 32a).

Les premiers systèmes utilisant la technique LDEP à l'échelle microscopique ont été développés récemment au début des années 2000, notamment sous l'impulsion du Professeur T.B. Jones à l'Université de Rochester aux Etats-Unis (cf. Fig. 32b) [Jones 2001a, Jones 2001b]. L'aspect le plus intéressant de la LDEP à ces échelles est sans aucun doute la formation et la manipulation de microgouttes auto-alignées sur une surface. Ces expériences décrivent, la formation d'un doigt de liquide, à partir d'une goutte mère, le long de deux électrodes coplanaires. Lorsque le champ électrique est interrompu, le doigt de liquide se rompt en un réseau de microgouttes, monodisperses en taille et alignées de façon régulière à condition que le design des électrodes réponde à quelques règles géométriques spécifiques (cf. Fig. 19). Les tensions qui sont typiquement appliquées aux bornes des électrodes s'élèvent à plusieurs centaines de volts RMS tandis que la fréquence de travail est de 60 Hz pour déplacer un liquide comme de l'huile.

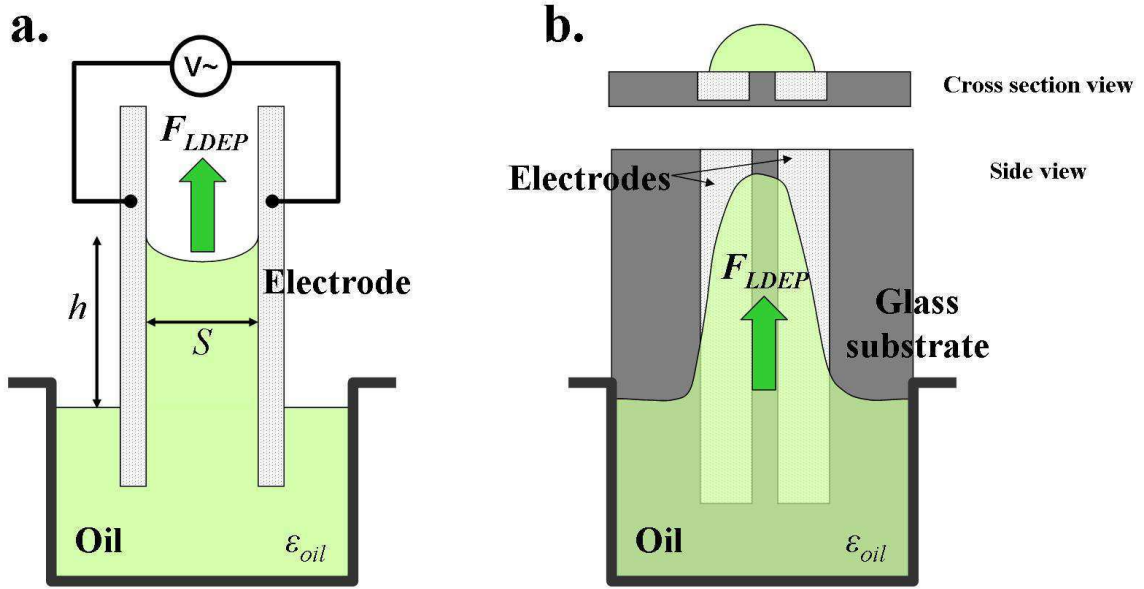


Fig. 32 : *a. Schémas illustrant l'expérience de Pellat, qui montre la montée d'un liquide isolant (huile) entre deux électrodes parallèles. b. Schéma illustrant la formation d'un doigt de liquide par LDEP à l'échelle microscopique en utilisant deux électrodes coplanaires et parallèles.*

En se basant sur des études de la littérature concernant les déplacements de liquides par champ électrique, un modèle électromécanique a été développé en considérant le système décrit sur la Fig. 33. Le design LDEP, en configuration « ouverte », est constitué de deux électrodes coplanaires de largeur w , séparées par un gap de distance g . Les électrodes sont recouvertes par un empilement d'une ou de plusieurs couches diélectriques. Ces couches diélectriques i ont pour épaisseur d_i et une constante diélectrique ϵ_{di} . Le liquide, soumis aux différentes forces mises en jeu, a pour constante diélectrique ϵ_{liq} et pour conductivité σ_{liq} . Un signal électrique sinusoïdal de tension V et de fréquence f est appliqué entre les deux électrodes coplanaires.

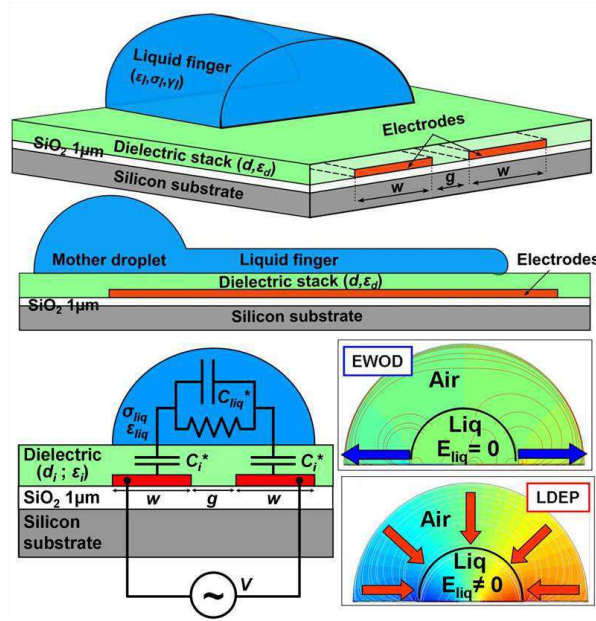


Fig. 33 : Schémas illustrant le système LDEP en configuration ouverte pris en compte pour la résolution du modèle électromécanique.

Pour résoudre un tel système électromécanique (susceptible de décrire aussi bien les actionnements de type EWOD que de type LDEP), deux approches sont possibles et donnent lieu à des expressions littérales similaires pour les forces électriques mises en jeu: l'approche utilisant les capacités électriques équivalentes (approche énergétique) et l'approche utilisant les tenseurs de Maxwell. La méthode dite des **tenseurs de Maxwell** pour le système illustré en Fig. 33 est par exemple détaillée dans le chapitre 6 « Introduction to Liquid Dielectrophoresis » (dans lequel j'ai contribué) du livre « Micro-drops and digital Microfluidics 2nd edition », écrit par Jean Berthier, chercheur au CEA-LETI, et édité chez *Elsevier* (ISBN: 978-1-4557-2550-2) [Berthier 2013].

L'approche énergétique ou méthode des capacités électriques équivalentes pour ce système est décrite dans l'article n°1 « Optimization of LDEP digital microfluidic transduction for biomedical applications », publié dans le journal *Micromachines*. Dans cet article, l'objectif est d'obtenir l'expression littérale de la force électromécanique qui agit sur le liquide lors de l'application d'un champ électrique pour le système illustré en Fig. 33. Cette expression dérive d'une énergie globale qui s'exprime en calculant les potentiels électriques de chaque composante du système. Pour cela, les couches diélectriques sont assimilées à des couches capacitatives pures tandis que le liquide est assimilé à une couche capacitive équivalente, possédant une composante capacitive et une composante résistive, faisant intervenir le paramètre de fréquence du signal électrique f . L'expression de la force électromécanique F_{EM} globale peut être décomposée en deux termes que l'on appelle force F_{EWOD} et force F_{LDEP} , respectivement propres aux effets de la technique EWOD et LDEP. Selon la fréquence de travail choisie f par rapport à **une fréquence de coupure f_c , spécifique pour un liquide**, une technologie et un design d'électrode LDEP donnés, l'un des deux termes est prépondérant devant

l'autre. Comme indiqué sur la Fig. 34a, si f est au-delà de la fréquence de coupure f_c , le liquide est déplacé par LDEP, tandis qu'il est déplacé par EWOD lorsque f est inférieure à f_c . Lorsque le liquide est déplacé par LDEP, la force LDEP est appliquée au niveau de toute l'interface liquide-air (à l'extrémité du doigt de liquide dans la direction du déplacement). Lorsque le liquide est déplacé par EWOD, la force s'applique à la ligne triple, c'est-à-dire le point commun, aux milieux liquide-air-substrat [Jones 2003, Jones 2004].

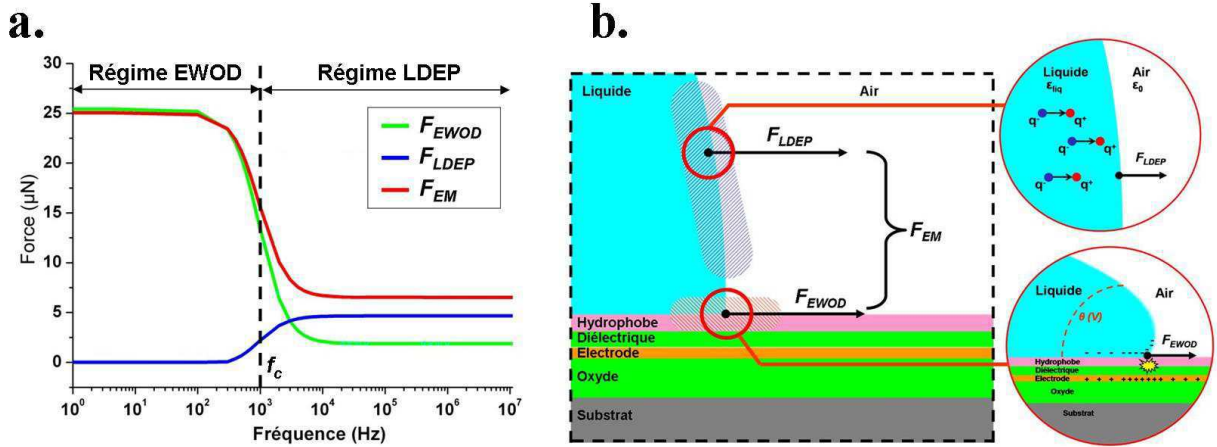


Fig. 34 : **a.** Graphique donnant l'évolution des forces électromécaniques F_{EWOD} , F_{LDEP} et F_{EM} pour un liquide donné en fonction de la fréquence de travail. **b.** Schéma illustrant l'origine physique et les points d'application des forces EWOD et LDEP.

Dans un second temps, le bilan des forces sur le système « liquide » permet de remonter à des paramètres nécessaires tels que **la tension seuil d'actionnement d'un liquide V_{th}** . Cette tension représente la tension minimale à partir de laquelle le liquide peut être déplacé par LDEP. Ce paramètre V_{th} est exprimé en fonction des données connues, à savoir les propriétés électriques et de tension de surface du liquide, les propriétés électriques des couches diélectriques de l'empilement technologique, et le dimensionnement des électrodes LDEP.

Dans la seconde partie de cet article, des résultats expérimentaux permettent de valider le modèle au premier ordre. En s'appuyant ensuite sur les paramètres tels que la fréquence de coupure f_c et la tension d'actionnement seuil V_{th} , l'article propose une méthode, basée sur des données empiriques, pour minimiser les tensions d'actionnements et les fréquences de travail.

La totalité de cet article est visible à l'adresse suivante :

<http://www.mdpi.com/2072-666X/2/2/258>

Micromachines **2011**, *2*, 258–273; doi:10.3390/mi2020258

OPEN ACCESS

micromachines

ISSN 2072-666X

www.mdpi.com/journal/micromachines

Article

Optimization of Liquid DiElectroPhoresis (LDEP) Digital Microfluidic Transduction for Biomedical Applications

Raphaël Renaudot ^{1,*}, Vincent Agache ¹, Bruno Daunay ², Pierre Lambert ², Momoko Kumemura ², Yves Fouillet ¹, Dominique Collard ² and Hiroyuki Fujita ³

¹ CEA-LETI, Department of Technology for Biology and Health, 38054 Grenoble, France; E-Mails: vincent.agache@cea.fr (V.A.); yves.fouillet@cea.fr (Y.F.)

² LIMMS-CNRS/IIS(UMI 2820), The University of Tokyo, 153-8505 Tokyo, Japan; E-Mails: daunay@iis.u-tokyo.ac.jp (B.D.); plambert@iis.u-tokyo.ac.jp (P.L.); kumemura@iis.u-tokyo.ac.jp (M.K.); collard@iis.u-tokyo.ac.jp (D.C.)

³ Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, 153-8505 Tokyo, Japan; E-Mail: fujita@iis.u-tokyo.ac.jp

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: raphael.renaudot@cea.fr; Tel.: +33-04-3878-1443.

Received: 5 April 2011; in revised form: 22 May 2011 / Accepted: 25 May 2011 /

Published: 3 June 2011

Abstract: Digital microfluidic has recently been under intensive study, as an effective method to carry out liquid manipulation in Lab-On-a-Chip (LOC) systems. Among droplet

Que cela soit avec l'approche des tenseurs de Maxwell ou avec l'approche énergétique, **la notion d'angle de contact du liquide θ_{liq}** est absente du modèle. Pourtant les modèles décrivant le déplacement de liquides par électromouillage laissent une place importante, voire majeure, à l'influence de l'angle de contact du liquide θ_{liq} dans leurs systèmes d'équations.

Ainsi, l'article intitulé « Effect of substrate wettability in liquid dielectrophoresis (LDEP) based droplet generation: Theoretical analysis and experimental confirmation », publié dans *Lab on a Chip*, et dans lequel j'ai collaboré, met à jour le modèle électromécanique en intégrant l'angle de contact du liquide θ à l'équation du système [Daunay 2012]. Cette étude, menée conjointement avec l'Université de Tokyo et le LIMMS, s'appuie sur le modèle développé dans l'article n°1 publié dans *Micromachines*. La tension seuil d'actionnement V_{th} est ainsi modulée par plusieurs paramètres: la géométrie des électrodes (w et g), la fréquence de travail f , la conductivité σ_{liq} , la tension de surface γ_{liq} et l'angle de contact du liquide θ_{liq} . L'expression théorique de la tension d'actionnement seuil V_{th} est corrigée désormais en prenant en compte l'angle de contact du liquide θ_{liq} . Ce raisonnement théorique s'appuie sur un calcul plus précis des forces de tensions de surface qui s'applique sur le doigt fluide, en intégrant l'angle de contact du liquide θ_{liq} (cf. Fig. 35).

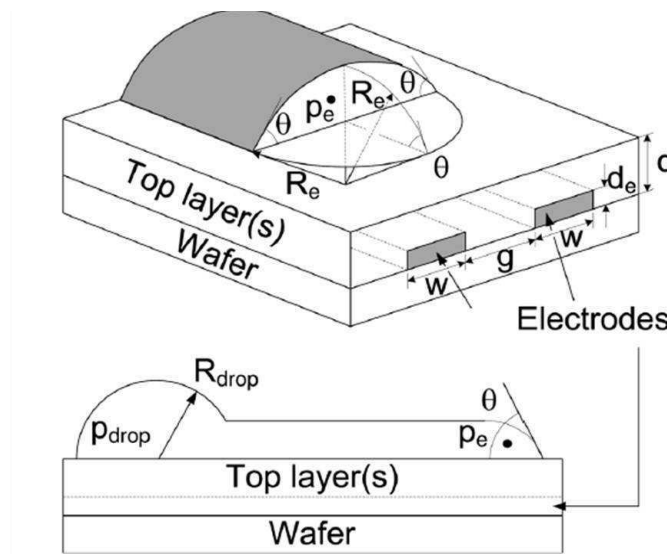


Fig. 35 : Schémas tirés de [Daunay 2012] montrant les différents paramètres pris en compte pour intégrer l'angle de contact du liquide dans le système électromécanique.

La force capillaire est généralement exprimée par :

$$F_{cap} = \pi/2 (2w + g) \gamma_{liq} \quad (2.3)$$

Cette expression ne prend pas en compte l'hydrophobicité de la couche supérieure du substrat, qui se traduit par l'angle de contact du liquide sur la surface. Les forces de tension de surface opposées au mouvement LDEP sont exprimées à l'aide de l'équation de Laplace donnant des relations entre les

pressions p_{drop} et p_e à l'intérieur du doigt fluidique et l'angle de contact θ . Après plusieurs étapes de calcul et quelques développements limités, l'expression de la nouvelle fore capillaire s'exprime par :

$$F(\gamma; \theta) \approx \frac{2}{\pi} \frac{\theta - \sin \theta \cos \theta}{\sin \theta} \frac{\pi}{2} (2w + g) \gamma \equiv \frac{2}{\pi} \frac{\theta - \sin \theta \cos \theta}{\sin \theta} F_{cap} \quad (2.4)$$

Après un dernier développement limité en θ , la nouvelle expression de la tension V_{th} est alors établie :

$$V_{th}(\theta) = \frac{2\theta}{\pi} V_{th} = \frac{2\theta}{\pi} \sqrt{\frac{2 F_{cap} \left(\frac{2\alpha}{\epsilon_0 w} + \frac{1}{C_{liq}^*} \right) \left(\frac{2\alpha}{\epsilon_0 w} + \frac{1}{C_{air}^*} \right)}{\frac{1}{C_{liq}^*} - \frac{1}{C_{air}^*}}} \quad (2.5)$$

Avec

$$\alpha = \frac{h \epsilon_d + d \epsilon_h}{\epsilon_d \epsilon_h} \quad (2.6)$$

Dans la partie « *Résultats* » de cet article, les tensions d'actionnement seuil expérimentales sont étudiées en fonction des paramètres énoncés précédemment. Ces résultats sont ensuite confrontés aux résultats théoriques prenant en compte la nouvelle expression de V_{th} . Une analyse par plans d'expériences démontre en effet que la tension de surface γ_{liq} et **l'angle de contact du liquide θ_{liq} jouent un rôle prépondérant sur la valeur de la tension d'actionnement seuil V_{th} .**

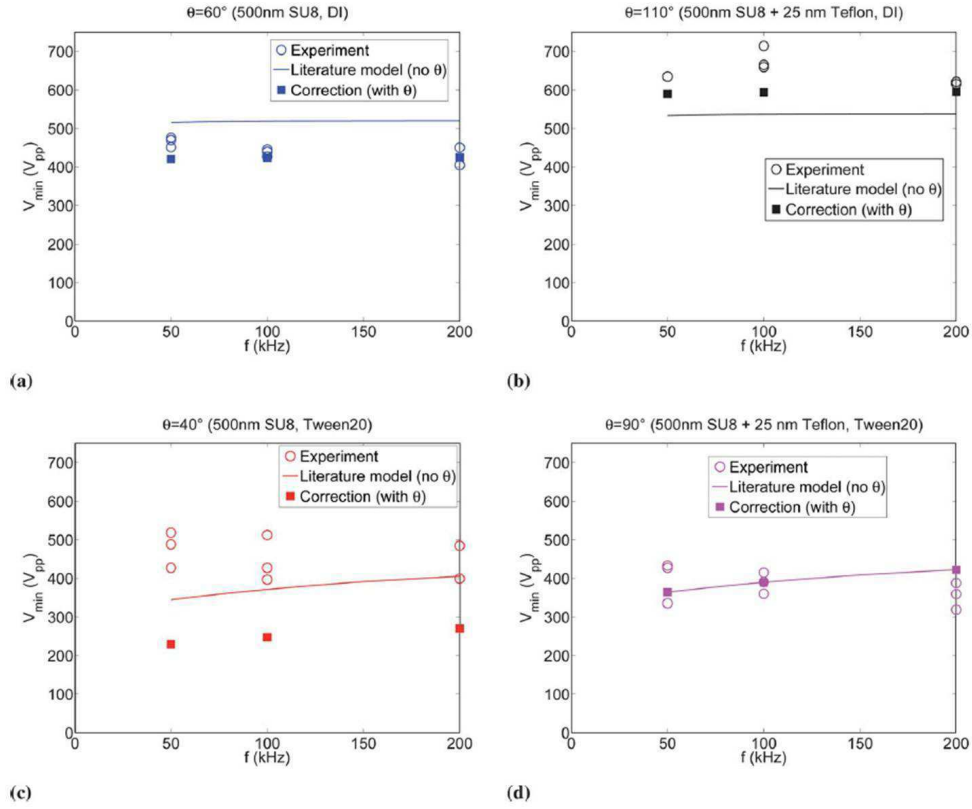


Fig. 36 : Graphiques tirés de [Daunay 2012] montrant l'influence de l'angle de contact sur les tensions d'actionnement des liquides. Le modèle électromécanique classique ainsi que le modèle corrigé (prenant en compte l'angle de contact) sont comparés avec les valeurs expérimentales.

2.2. Optimisation de la technologie LDEP

Dans cette section, les principaux résultats expérimentaux obtenus, sur les designs et la technologie LDEP sont exposés. En s'appuyant sur le modèle électromécanique, décrit dans les articles n°1 et l'article « Effect of substrate wettability in liquid dielectrophoresis (LDEP) based droplet generation: Theoretical analysis and experimental confirmation », un lot de fabrication a été lancé dans les salles blanches du CEA LETI (technologie 200mm), en implémentant des designs références issus de précédentes études publiées dans la littérature. Les conclusions du modèle électromécanique montrent que l'efficacité de l'actionnement par LDEP est corrélée avec les propriétés de l'empilement des matériaux diélectriques qui recouvrent les électrodes coplanaires. Ainsi, une large gamme de couches diélectriques a été prise en compte afin d'optimiser les paramètres clés de l'actionnement LDEP, à savoir :

- Augmenter la conductivité du liquide potentiellement manipulable par LDEP.
- Réduire les tensions d'actionnement requises pour les déplacements de liquides.
- Augmenter la robustesse des empilements diélectriques à l'égard des champs électriques.
- Produire des manipulations et formations de gouttes par LDEP de façon précise et reproductible.

Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans les sections suivantes, et s'appuient largement sur les articles n°2 et n°3 : « Optimized micro devices for liquid-dielectrophoresis (LDEP) actuation of conductive solutions », publié dans *Sensors and Actuators B Chemical*, et « Performances of a broad range of dielectric stacks for liquid dielectrophoresis transduction », publié dans *Microfluidics Nanofluidics*.

2.2.1. Fabrication des puces LDEP

Un lot de fabrication comprenant seize substrats en silicium (diamètre 200 mm) et comportant chacun des designs LDEP de référence a été fabriqué dans les salles blanches du CEA-LETI. La technologie repose sur un substrat en silicium standard de 725 μm d'épaisseur. Une couche d'oxyde de silicium SiO_2 d'épaisseur 1 μm est formée par oxydation thermique. Ensuite, un premier niveau métallique, à base d'AlCu, un alliage d'Aluminium et de Cuivre est déposé par évaporation assisté par faisceau d'électrons (« electron beam »). Ce premier niveau de métal correspond au maillage et aux connectiques reliant les plots de reprise de contact électrique et les pistes coplanaires LDEP. Un dépôt

de 1 μm d'oxyde silane recouvre le premier niveau de métal, excepté dans les vias. Un second niveau de métal (AlCu), est déposé, puis gravé après photolithographie de sorte à former les pistes LDEP. Les connexions électriques entre le premier et le second niveau de métal s'effectuent au niveau des vias. Enfin, **une ou plusieurs couches diélectriques**, par exemple **du SiN, des matériaux High-k** (haute permittivité), **du Téflon, du SiOC, des oxydes silanes**, est (sont) déposée(s) par-dessus les électrodes LDEP. Le tableau 1 reprend les différents empilements étudiés, ainsi que les propriétés électriques de chaque matériau.

Tableau. 1 : Principales caractéristiques des empilements diélectriques étudiés. Les acronymes PECVD, MVD, PAD et ALD correspondent respectivement à plasma enhanced chemical vapor deposition, molecular vapor deposition, plasma assisted deposition et atomic layer deposition.

Empilement	Matériaux	Epaisseur d (nm)	Constante diélectrique ε	$\alpha = \Sigma(d_i / \varepsilon_i)$ (nm)	Angle de contact θ	Procédé de dépôt
S1	SiN	100	6.3	16	35°	PECVD
S2	SiN / FDTS	100 / 12	6.3 / -	-	110°	PECVD / MVD
S3	SiN / SiOC	100 / 10	6.3 / 2.75	19.6	115°	PECVD / PECVD
S4	SiN / SiOC	100 / 100	6.3 / 2.75	52	115°	PECVD / PECVD
S5	SiN / SiOC	100 / 300	6.3 / 2.75	125	115°	PECVD / PECVD
S6	SiN	300	6.3	48	35°	PECVD
S7	SiN / SiOC	300 / 300	6.3 / 2.75	157	115°	PECVD / PECVD
S8	SiOC	200	2.75	73	115°	PECVD
S9	SiOC	500	2.75	182	115°	PECVD
S10 *	TFL	100	2.1	48	110°	PAD
S11 *	SU8	500	4	156	60°	Spin coating
S12	Al ₂ O ₃	100	8	12.5	90°	ALD
S13	Al ₂ O ₃	50	8	6.2	90°	ALD
S14	Al ₂ O ₃ / FDTS	50 / 12	8 / -	-	110°	ALD / MVD
S15	Al ₂ O ₃ / SiOC	50 / 10	8 / 2.75	9.8	115°	ALD / PECVD
S16	HfO ₂	50	15	3.3	75°	ALD
S17	HfO ₂	25	15	1.7	75°	ALD
S18	HfO ₂ / FDTS	25 / 12	15 / -	-	110°	ALD / MVD
S19	HfO ₂ / SiOC	25 / 10	15 / 2.75	5.3	115°	ALD / PECVD
S20	ZrO ₂	50	25	2	25°	ALD
S21	ZrO ₂	25	25	1	25°	ALD
S22	ZrO ₂ / FDTS	25 / 12	25 / -	-	110°	ALD / MVD
S23	ZrO ₂ / SiOC	25 / 10	25 / 2.75	4.6	115°	ALD / PECVD

Les détails de la technologie LDEP et de sa fabrication sont entièrement décrits dans l'annexe A1.

Concernant les designs LDEP étudiés, la géométrie de référence utilisée est décrite dans la partie 1.1.2. Comme indiqué précédemment, ce design, décrit pour la première fois par T. B. Jones et ses collègues

dans les références [Ahmed 2004, Ahmed 2006], permet de former sur une surface un réseau de microgouttes auto-alignées de très faible volume, monodisperses en taille, de façon très rapide (100 ms). Pour rappel, le diamètre et le volume des gouttes formées dépendent majoritairement des paramètres w et g , respectivement la largeur des électrodes et le gap qui les séparent. Afin de fournir une étude aussi complète que possible, une cinquantaine de designs références sont implémentées sur ce premier lot de fabrication. Le tableau 2 synthétise l'ensemble des puces présentes sur le jeu de masque, dont l'agencement et certains designs clés sont exposés dans l'annexe B1.

Tableau. 2 : Caractéristiques des propriétés géométriques w (largeur des électrodes) et g (gap inter-électrodes) des designs LDEP disponibles.

$g \setminus w$ (μm)	3	5	7	10	15	20
2	x	x	x	x	x	x
3	x					
3.33		x				
4	x	x	x	x	x	x
4.66			x			
5		x				
6	x	x	x	x	x	x
6.66				x		
7			x			
8	x	x	x	x	x	x
10	x	x	x	x	x	x
13.33						x
14			x			
15					x	
20				x		x
30					x	
40						x

A partir de ces différents designs et empilements diélectriques à notre disposition, une étude exhaustive peut être menée autour de la LDEP. Il s'agit de comparer les données expérimentales au modèle électromécanique mis en place dans la première partie de ce chapitre.

2.2.2. Influence des propriétés des empilements diélectriques sur les tensions d'actionnements LDEP

Pour un actionnement de liquide, le modèle électromécanique montre que les matériaux diélectriques, déposés au dessus des électrodes LDEP, doivent être choisis de façon précise, pour minimiser les tensions d'actionnements. Pour rappel, la tension d'actionnement seuil V_{th} est exprimée par l'équation suivante :

$$V_{th} = \sqrt{\frac{2F_{cap} \left(\frac{2\alpha}{\epsilon_0 w} + \frac{1}{C_{liq}^*} \right) \left(\frac{2\alpha}{\epsilon_0 w} + \frac{1}{C_{air}^*} \right)}{\frac{1}{C_{liq}^*} - \frac{1}{C_{air}^*}}} \quad (2.7)$$

$$\alpha = \frac{h \epsilon_d + d \epsilon_h}{\epsilon_d \epsilon_h} \quad (2.8)$$

Avec

Pour rappel, les termes ϵ_0 , ϵ_d , ϵ_h , w , h et d représentent respectivement la permittivité diélectrique du vide, la constante diélectrique de la couche diélectrique pure, la constante de la couche diélectrique hydrophobe, la largeur des électrodes LDEP, l'épaisseur de la couche diélectrique pure et l'épaisseur de la couche diélectrique hydrophobe. Les paramètres C_{liq}^* et C_{air}^* représentent respectivement les capacités par unité de surface dans le liquide et dans l'air environnant. La force de tension de surface F_{cap} opposée au mouvement LDEP s'exprime par $F_{cap} = \pi/2 (2w + g) \gamma_{liq}$ avec γ_{liq} la tension de surface du liquide dans le fluide environnant.

L'expression (2.8) confirme que la longueur caractéristique α d'un empilement diélectrique doit être réduite (en d'autres termes, une valeur élevée de constante diélectrique globale de l'empilement diélectrique, combinée à une faible épaisseur globale) afin de minimiser la tension V_{th} . Il s'agit également de sélectionner des matériaux résistants aux champs électriques intenses, pour limiter les phénomènes de claquage électrique au niveau des couches diélectriques.

Dans l'article n°3 « Performances of a broad range of dielectric stacks for liquid dielectrophoresis transduction », la section 3.1 reporte les résultats expérimentaux obtenus sur la vingtaine d'empilements diélectriques testés, en se concentrant sur trois paramètres clés liés aux tensions électriques :

- La tension seuil V_{th} , qui correspond à la tension minimale requise pour déplacer un liquide.
- La tension V_{tot} , qui correspond à la tension nécessaire pour déplacer le liquide jusqu'au bout des pistes coplanaires, ici une distance de 1.5 mm.
- La tension V_{bd} , qui correspond à la tension de claquage de l'empilement diélectrique.

L'ensemble des expériences de cette section est réalisé avec un design de référence : largeur d'électrode $w = 10 \mu\text{m}$ et gap $g = 4 \mu\text{m}$. Le liquide utilisé est de l'EDI dont la résistivité est de $\rho_{liq} = 18 \text{ M}\Omega$ et la conductivité de $\sigma_{liq} = 5.5 \cdot 10^{-6} \text{ S.m}^{-1}$. La fréquence du signal f est elle aussi fixée, à 50 kHz, et le signal électrique est appliqué par pulses d'une durée de 100 ms. Les actionnements LDEP sont conduits soit dans l'air, soit dans un bain d'huile (huile minérale légère). Les points expérimentaux sont confrontés aux courbes théoriques (reprenant l'expression de V_{th} , fonction de l'angle de contact du liquide θ_{liq} sur la surface). Les résultats expérimentaux sont en accord avec les courbes théoriques.

Ils confirment que **la tension seuil dépend fortement de la longueur caractéristique α** (expression (2.8)). Avec des matériaux de type High-k (Al_2O_3 , HfO_2 , ZrO_2) déposés avec de faibles épaisseurs (inférieures ou égales à 100 nm), il est possible d'actionner l'EDI avec des tensions inférieures à 100 V_{RMS} dans l'air (Fig. 2 de l'article n°3, p. 6). Conformément à la théorie, les actionnements d'EDI en bain d'huile requièrent des tensions encore moins élevées (Fig. 3b de l'article n°3 p. 6). De plus, l'ajout de fines couches hydrophobes de 10 nm de SiOC au-dessus des couches diélectriques High-k, influe non négligemment sur les tensions d'actionnement. Premièrement, la longueur caractéristique α est plus élevée, et deuxièmement l'angle de contact passe d'une valeur inférieure à 90° , à une valeur de 115° . En conséquence, la valeur de la tension seuil V_{th} est plus élevée, en accord avec l'équation (2.7), établi précédemment.

2.2.3. Influence des propriétés des empilements diélectriques sur la résistance aux champs électriques

Outre la réduction des tensions et des fréquences de travail pour les actionnements LDEP, la robustesse des matériaux diélectriques est un paramètre clé à optimiser. Etant donné que les champs électriques à l'intérieur des couches diélectriques sont intenses ($\sim 1\text{-}10 \text{ MV.cm}^{-1}$), la littérature reporte souvent des problèmes de claquage de matériaux diélectriques. Le nombre d'actionnements successifs sur un même design est donc souvent limité à 10 ou 20 au maximum.

Dans la section 3.2 de l'article n°3, la Fig. 4a (p. 7) illustre le nombre d'actionnements réussis successivement sur un même design en fonction de plusieurs empilements diélectriques, composés de SiN, Al_2O_3 , HfO_2 , et de SiOC. Deux paramètres N_{a1} et $N_{a1/2}$ sont pris en compte sur ce graphique. Ils représentent respectivement, le nombre d'actionnements successifs lorsque l'extrémité du doigt fluide atteint une position située entre la moitié et la fin des électrodes coplanaires LDEP, et le nombre d'actionnements successifs réalisés lorsque l'extrémité du doigt fluide ne dépasse pas la moitié des pistes coplanaires LDEP (la longueur des pistes LDEP étant de 1.5 mm). Arbitrairement, nous avons convenu de stopper l'expérience au-delà de 200 actionnements successifs réussis sur un même design. Pour cette série d'expériences, la fréquence de travail f est fixée à 100 kHz et la tension d'actionnement est la tension V_{tot} , propre à chaque empilement diélectrique. Là encore, le design de référence pris en compte a pour largeur d'électrode $w = 10 \text{ }\mu\text{m}$ et un gap inter-électrodes $g = 4 \text{ }\mu\text{m}$.

D'après la Fig. 4a (de l'article n°3 p. 7), il est difficile d'établir une loi générale reliant les propriétés diélectriques des matériaux diélectriques et la répétabilité des actionnements LDEP sur un même design. Néanmoins, plusieurs conclusions importantes peuvent être tirées de ce graphique. Premièrement, **le nombre d'actionnements successifs sur un même design** peut être au moins

supérieur à 200 pour certains empilements diélectriques. Ces performances sont bien supérieures par rapport à celles reportées dans la littérature. Dans cette optique, l'intégration de la technique LDEP dans un protocole complexe, nécessitant une technologie robuste, pour une application LOC est désormais envisageable. Deuxièmement, malgré sa faible constante diélectrique, les fines couches de SiOC résistent de façon satisfaisante aux champs électriques dès lors qu'elles sont combinées avec une couche diélectrique comportant une constante diélectrique élevée, comme le SiN par exemple.

2.2.4. Influence de la géométrie des électrodes sur l'actionnement LDEP

L'influence des paramètres géométriques a déjà été largement étudiée par plusieurs équipes [Jones 2001c, Tsai 2011, Chen 2011]. Néanmoins, dans ces articles la configuration des électrodes prise en compte est différente des pistes coplanaires LDEP, puisque l'architecture comprend deux électrodes en vis-à-vis, l'une implémentée sur le substrat en silicium et l'autre sur le capot. Les résultats présentés dans la section 3.1 de l'article n°2 (p. 3) « Optimized microdevices for liquid-dielectrophoresis (LDEP) actuation of conductive solutions » décrivent l'influence des paramètres w et g , respectivement la largeur des électrodes et le gap les séparant, sur la tension d'actionnement seuil V_{th} . Pour cette série d'expériences, la fréquence de travail du signal est fixée à $f = 100$ kHz, et le liquide déplacé est de l'EDI dans l'air. L'empilement diélectrique choisi est composé de 300 nm de SiN et 300 nm de SiOC.

De façon générale, les points expérimentaux sont en accord avec les courbes théoriques, puisque les erreurs relatives n'excèdent pas 10%. Cette étude permet au passage de valider globalement le modèle électromécanique mis en place.

2.2.5. Influence de la conductivité du liquide sur l'actionnement LDEP

L'ensemble des résultats précédents a été obtenu avec de l'EDI. La résistivité de l'EDI est de 18 M Ω et sa conductivité associée est de $5.5 \cdot 10^{-6}$ S.m⁻¹. Pour les actionnements par LDEP, la conductivité du liquide est un paramètre clé. Le challenge consiste à manipuler autant les liquides isolants que les liquides légèrement conducteurs, tels que des solutions biologiques standards, dont les conductivités sont généralement comprises entre 1mS.m⁻¹ et 1 S.m⁻¹. Si de tels liquides peuvent être déplacés, la gamme des applications sera significativement étendue puisque des composants biologiques tels que des enzymes, des brins d'ADN et des cellules pourront être manipulés par LDEP. Cependant, déplacer

des liquides à haute conductivité demeure une difficulté avec cette technique. Ainsi, la valeur maximale reportée à ce jour dans la littérature est de 1 mS.m^{-1} (cf. Fig. 37) [Daunay 2011].

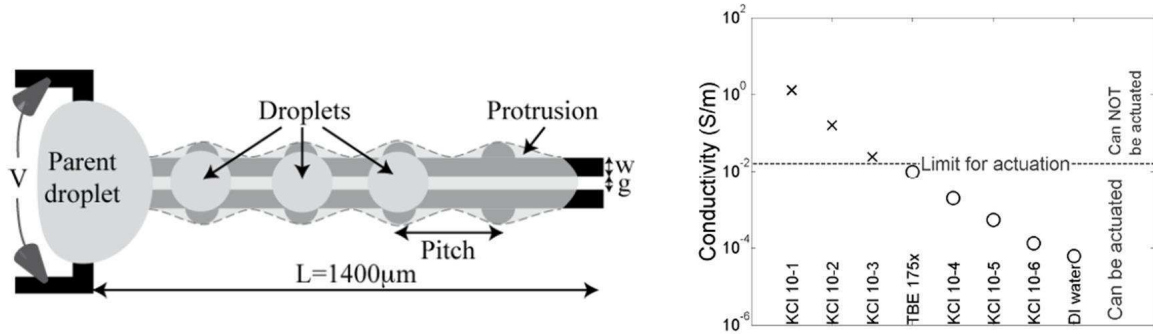


Fig. 37 : Schéma et graphique, tirés de [Daunay 2011] reportant les limites maximum de conductivité pour un liquide déplaçable par LDEP.

Pour rappel, la fréquence de coupure f_c désigne la fréquence minimale théorique, pour laquelle un actionnement LDEP est possible. Cette fréquence dépend de plusieurs paramètres : la géométrie des électrodes, les propriétés des couches diélectriques et les propriétés du liquide. La conductivité du liquide a une forte influence sur la valeur de la fréquence de coupure. Théoriquement, f_c est directement proportionnelle à la conductivité du liquide σ_{liq} . Le tableau suivant liste les fréquences de coupure f_c en fonction des conductivités du liquide σ_{liq} pour un empilement diélectrique composé de 300 nm de SiN et 300 nm de SiOC sur une géométrie LDEP dont la largeur d'électrode w est de 20 μm et le gap inter-électrode g de 10 μm .

Tableau. 3 : Evolution de la fréquence de coupure f_c en fonction de la conductivité σ_{liq} du liquide.

Conductivité du liquide σ_{liq} (S.m ⁻¹)	1.10^{-6}	$5.5.10^{-6}$	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	1.10^{-2}	1.10^{-1}	1
Fréquence de coupure f_c	122 Hz	671 Hz	1.2 kHz	12 kHz	122 kHz	1.2 MHz	12 MHz	122 MHz

Les amplificateurs haute-tension à notre disposition ont des performances limitées dès lors que la fréquence de travail f_c est au delà de la centaine de kHz. Ainsi pour l'amplificateur haute-tension Matsusada Precision Inc x60 gain (HEOPT-0.6B0.1-03), utilisé dans notre étude, au delà d'une fréquence de 300 kHz, les tensions de consigne (supérieures à 500 V_{pp}) ne peuvent pas être délivrées (cf. Fig 38).

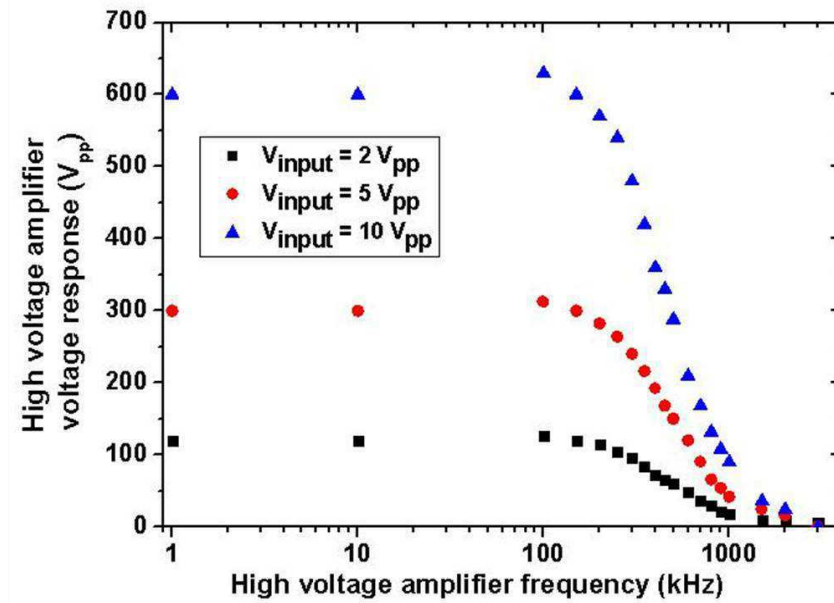


Fig. 37 : Graphique donnant l'évolution des tensions de sortie de l'amplificateur Matsusada en fonction de la fréquence du signal.

En conclusion, la théorie indique que n'importe quel liquide est potentiellement actionnable par LDEP. Cependant, les limitations proviennent de l'instrumentation requise, qui peut difficilement délivrer des signaux oscillants à une fréquence supérieure au MHz avec des amplitudes de tensions supérieures à 500 V_{pp}.

Dans la section 3.3 de l'article n°2 (p. 5) « Optimized microdevices for liquid dielectrophoresis (LDEP) actuation of conductive solution », les résultats concernant l'influence de la conductivité sur l'actionnement LDEP sont présentés. Une série d'expériences est menée afin de déterminer la conductivité maximale du liquide qu'il est possible de déplacer par LDEP.

En général, l'EDI est actionné grâce à un signal électrique AC à 100 kHz pendant un pulse de 100 ms. Dans cette configuration, les liquides à conductivité élevée ($\sigma > 1 \text{ mS.m}^{-1}$) ne peuvent pas être déplacés le long des électrodes coplanaires (pour une tension d'actionnement indifférente) et le liquide est soumis au phénomène d'échauffement par effet Joule. Comme on peut l'observer sur la Fig. 38, le liquide s'échauffe, entraînant l'apparition de gouttes satellites de très petite taille (diamètre de l'ordre du μm) tout autour de la goutte mère durant l'application du signal. Dans le but d'éviter de tels phénomènes, la durée du pulse AC peut être diminuée et/ou la fréquence du signal peut être augmentée pour s'approcher ou dépasser la valeur de la fréquence de coupure du liquide.

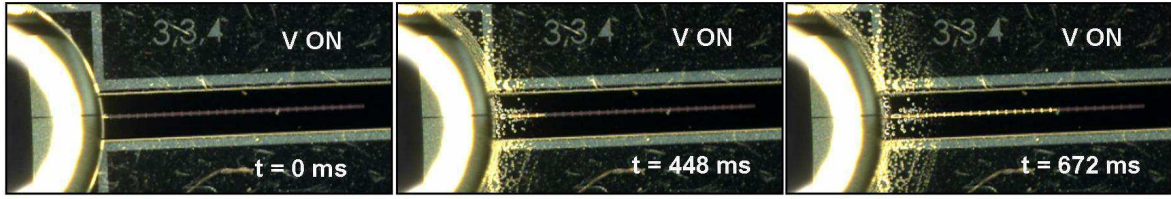


Fig. 38 : Série de photographies montrant l'échauffement du liquide par effet Joule lors d'un actionnement LDEP.

En appliquant cette stratégie, un liquide biologique, comme **un tampon ADN standard** (composé de TRIS et de EDTA) dilué 10 fois dans de l'EDI, **peut être déplacé partiellement par LDEP en utilisant des conditions bien précises**. La durée du pulse est maintenant très courte (10 ms) et la fréquence de travail est fixée à $f = 500$ kHz. Cette valeur correspond pratiquement à la fréquence limite supportée par l'amplificateur de tension. Dans de telles conditions, l'actionnement n'est que partiel : le doigt de liquide se déplace uniquement sur une centaine de microns, entraînant seulement la formation de cinq microgouttes.

Pour finir, les liquides de conductivités similaires ou inférieures à l'EDI sont facilement déplaçables par LDEP. A titre d'exemple, les déplacements d'éthanol ($\sigma = 7,4 \cdot 10^{-5} \text{ S.m}^{-1}$) ou d'acétone ($\sigma = 5 \cdot 10^{-7} \text{ S.m}^{-1}$) sont aussi efficaces qu'avec de l'EDI. De plus, l'huile minérale ($\sigma \sim 1 \cdot 10^{-13} \text{ S.m}^{-1}$) peut aussi être actionnée par LDEP. Cependant, du fait d'un angle de contact quasi nul sur les surfaces hydrophobes, un doigt de liquide contraint en deux dimensions le long des électrodes ainsi que la formation de gouttes auto alignées sur une surface ne sont pas observables.

2.2.6. Influence des tensions d'actionnements sur la vitesse des doigts de liquide

Cette section s'intéresse à l'influence des tensions d'actionnement LDEP sur la dynamique du doigt fluide le long des pistes coplanaires. Ce type d'étude a déjà été largement mené par les groupes de recherche de T. B. Jones et de K. V. I. S. Kaler [Wang 2007, Prakash 2012]. En effet, l'actionnement par LDEP est un phénomène très rapide : un doigt fluide peut s'étendre sur quelques millimètres en 100 ms.

A l'aide d'une caméra rapide (Keyence VHX, VW-6000 series), capable d'enregistrer jusqu'à 16000 images par seconde, des vidéos d'actionnements LDEP ont été capturées avec de l'EDI sur un même design référence ($w = 7 \text{ }\mu\text{m}$ et $g = 4 \text{ }\mu\text{m}$), une fréquence d'actionnement fixe ($f = 100$ kHz) et des tensions d'actionnements variables. Il est ainsi possible de suivre pas à pas l'évolution du doigt

fluidique, avec des laps de temps très faibles (\sim ms) entre chaque image et observer dynamiquement la forme du doigt fluide à son extrémité (cf. Fig 39).

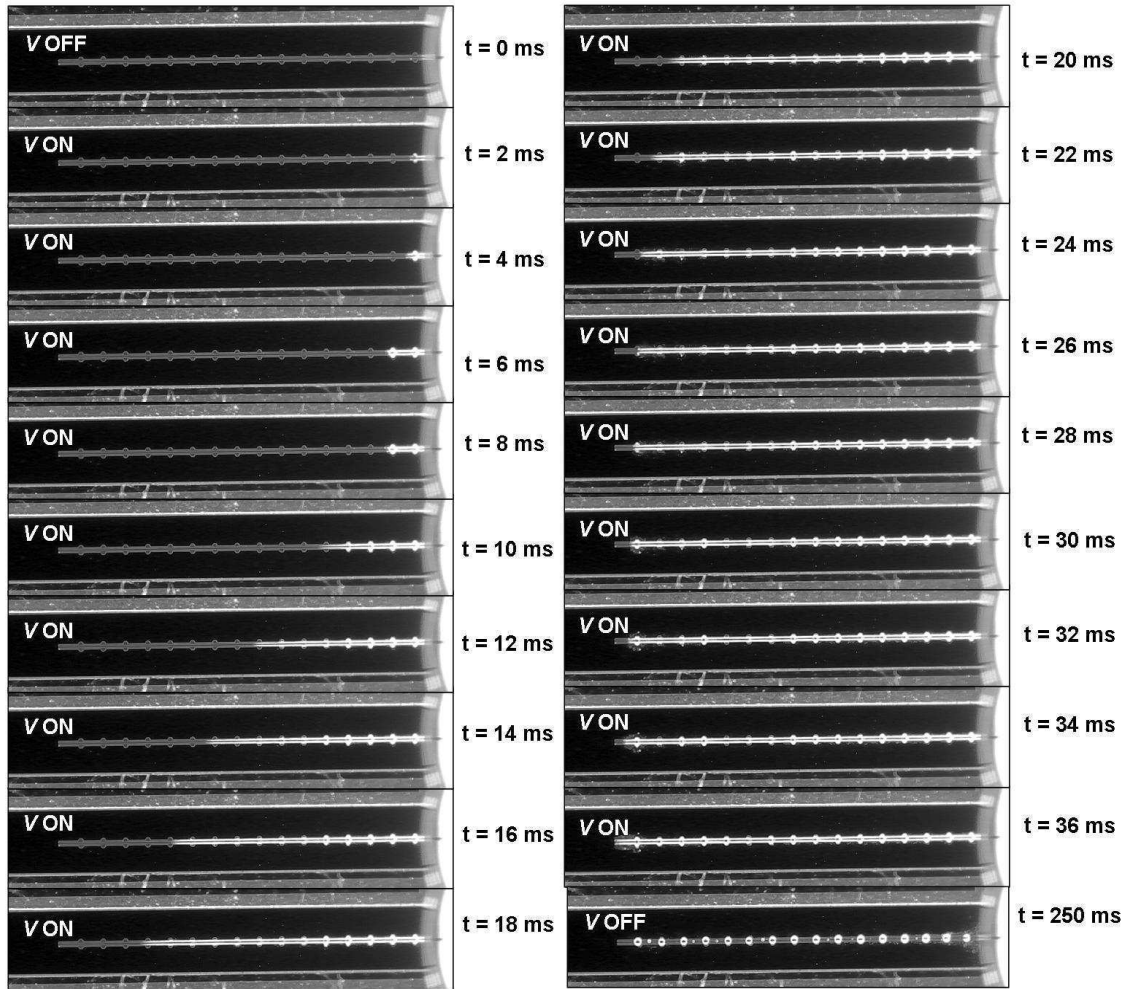


Fig. 39 : Série de photographies montrant l'évolution de la position du doigt de liquide lors d'un actionnement LDEP de 250 ms.

D'après le modèle électromécanique, la position de l'extrémité du doigt fluide $z(t)$ et sa vitesse $v(t)$ sont exprimées analytiquement en fonction du temps t et des paramètres spécifiques à l'actionnement par LDEP. La Fig. 40 décrit les forces mises en jeu lors d'un actionnement LDEP.

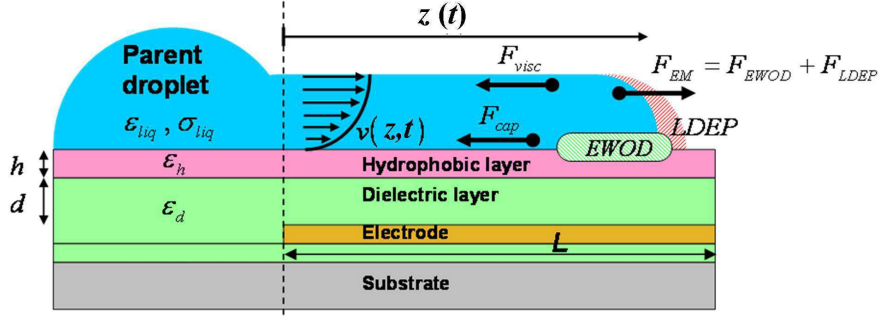


Fig. 40 : Schéma montrant les différentes forces en jeu appliquées sur le liquide lors d'un actionnement LDEP.

Les lois de Newton s'appliquant à l'extrémité du doigt de liquide z pendant l'actionnement LDEP mènent à l'équation différentielle suivante:

$$\rho \frac{\pi}{2} R^2 \frac{d}{dt} \left(z \frac{dz}{dt} \right) - \frac{4\mu}{c} \left(z \frac{dz}{dt} \right) = F_{EM} + F_{cap} \quad (2.9)$$

Les termes ρ , R , μ et c représentent respectivement la densité du liquide, le rayon du doigt de liquide ($R = w + g / 2$, avec w , la largeur d'électrode et g le gap inter-électrode), la viscosité du liquide et une constante adimensionnelle ($c = 0.507$ [Wang 2007]).

Le second terme du membre de gauche de cette équation représente les forces visqueuses, dépendantes de la position z et de sa vitesse dz/dt , qui s'opposent au déplacement du liquide. Les forces capillaires, notées F_{cap} et les forces électromécaniques notées F_{EM} incluant la force LDEP sont considérées ici comme indépendantes en fonction du temps. En effectuant le changement de variable $y = z \, dz/dt$, l'équation précédente est simplifiée et correspond à une équation différentielle du premier ordre en y . La résolution de cette équation différentielle mène à l'expression de la variable $y(t)$, et par conséquent à l'expression analytique de la position $z(t)$ et de la vitesse de $v(t)$ du doigt fluidique :

$$z(t) = \sqrt{2T_\mu \frac{F_{dep} + F_{cap}}{\pi/2 R^2} \left(t + T_\mu \left(\exp\left(-\frac{t}{T_\mu}\right) - 1 \right) \right)} \quad (2.10)$$

$$v(t) = \frac{1}{2} \frac{\sqrt{2T_\mu \frac{F_{dep} + F_{cap}}{\pi/2 R^2} \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{T_\mu}\right) \right)}}{\sqrt{t + T_\mu \left(\exp\left(-\frac{t}{T_\mu}\right) - 1 \right)}} \quad (2.11)$$

Avec l'expression d'un temps caractéristique T_μ dépendant des propriétés de viscosité du liquide:

$$\frac{1}{T_\mu} = \frac{8\mu}{\pi R^2 c \rho} \quad (2.12)$$

Au premier ordre, la position de l'extrémité du liquide est proportionnelle à la racine carrée du temps t et à la tension du signal V (la force électromécanique F_{EM} étant directement proportionnelle au carré de la tension du signal V).

Les mesures expérimentales de l'avancement du liquide en fonction du temps sont en accord avec ces expressions théoriques. Le graphique de la Fig. 41 montre l'évolution de la position de l'extrémité du doigt fluide (ici représentée sur l'axe des ordonnées par la position du doigt fluide en fonction de la position des structures « bump ») en fonction du temps à des tensions d'actionnement différentes. Le liquide utilisé est de l'EDI, la fréquence de travail est fixée à $f = 100$ kHz et la durée du pulse électrique est de 250 ms. L'empilement diélectrique choisi est composé d'une couche de 300 nm de SiN et de 300 nm de SiOC. Les électrodes LDEP choisies possèdent une largeur de $w = 7$ μm et un espacement inter électrode de $g = 4$ μm).

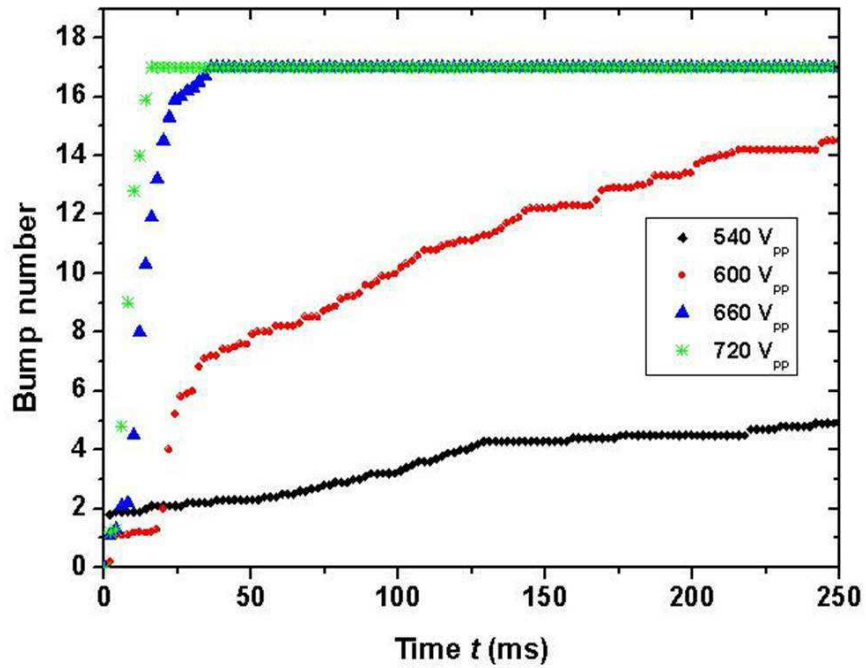


Fig. 41 : Graphique montrant l'évolution de la position de l'extrémité du doigt fluide en fonction du temps et des tensions d'actionnement LDEP.

D'après le graphique précédent, il est possible d'obtenir l'évolution de la vitesse de l'extrémité du doigt fluide en fonction du temps. Au cours de l'actionnement et en fonction de la tension appliquée V , les valeurs de la vitesse v s'étendent de quelques μm par milliseconde à environ 150 $\mu\text{m.ms}$ (équivalent à 0.15 m.s^{-1}).

Les paragraphes suivants décrivent la dynamique du doigt de liquide, observée à des instants clés de l'actionnement LDEP. Il s'agit entre autre de la forme de son extrémité lors du déplacement, de la forme et du mouillage du doigt de liquide à proximité des structures « bump » et du phénomène

d'instabilité capillaire lors de l'arrêt du signal électrique. Pour obtenir ces images, un ratio de 16000 images par seconde est nécessaire, soit un laps de $62 \mu\text{s}$ entre chaque image.

- Dynamique de l'extrémité du doigt de liquide lors de son avancée le long des électrodes coplanaires.

La première série d'images de la Fig. 42 montre l'évolution du doigt fluide le long des électrodes entre deux structures « bump ». Par hypothèse, dès lors que l'extrémité du liquide a dépassé la première structure « bump » et n'a pas encore atteint la seconde, le liquide n'est pas influencé par les électrodes semi-circulaires mais uniquement par les deux électrodes coplanaires. Dans un premier temps, le liquide est « tiré » au niveau de l'espace entre les deux électrodes. Dans un deuxième temps, il recouvre les deux électrodes jusqu'à leurs extrémités latérales extérieures. La forme de l'extrémité du doigt de liquide est très étirée et quasi triangulaire, ce qui contraste avec les formes arrondies et sphériques (de diamètre égale à $D = 2w + g$) qui sont généralement utilisées pour décrire l'avancée du doigt de liquide dans les modèles théoriques et les représentations schématiques.

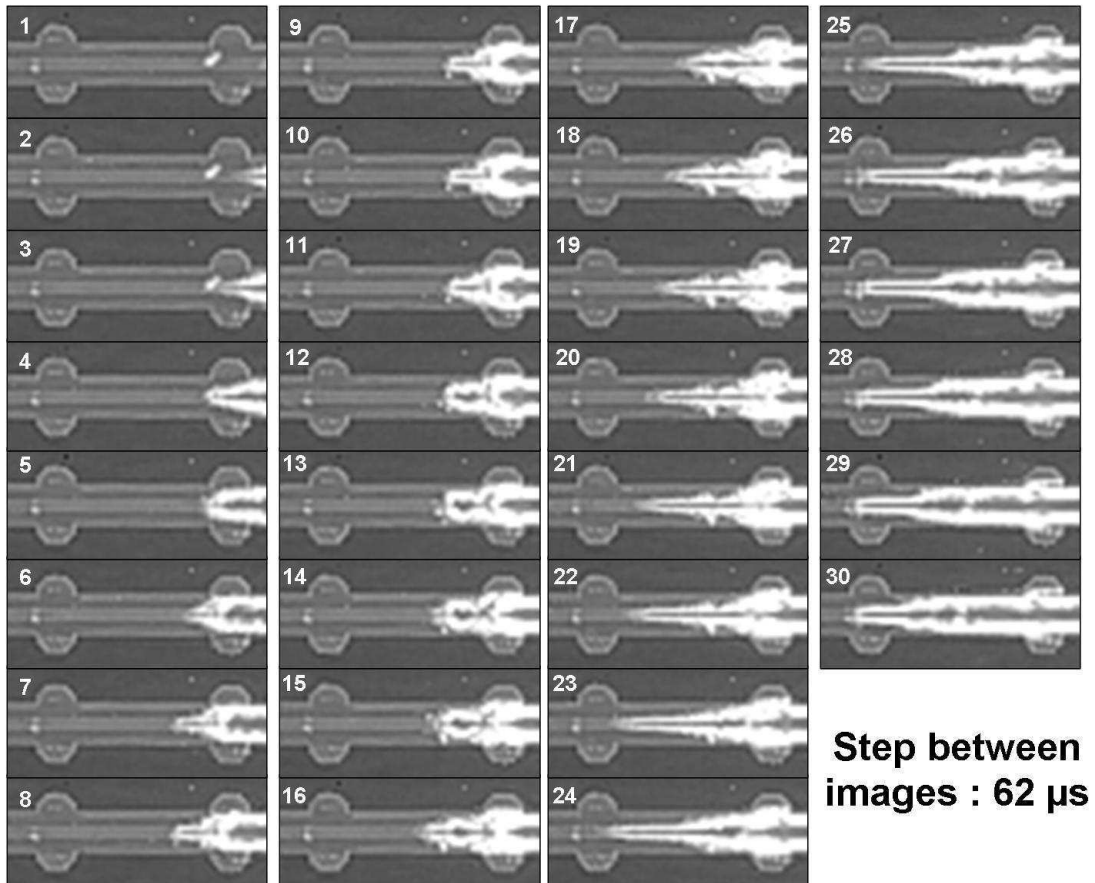


Fig. 42 : Série de photographies montrant l'évolution de l'extrémité du doigt fluide au cours d'un actionnement LDEP entre deux structures « bump ». Le laps de temps entre deux images est de $62 \mu\text{s}$.

○ Dynamique du doigt fluide au voisinage d'une structure « bump »

Dans cette partie, la forme du doigt fluide au voisinage d'une structure « bump » est observée. Lorsqu'un doigt de liquide est contraint par champ électrique sur des pites LDEP coplanaires sans structure « bump », le liquide recouvre manifestement, aussi bien du point de vue théorique qu'expérimental, les deux électrodes (à partir de leurs extrémités latérales extérieures) ainsi que le gap les séparant. Néanmoins, l'ajout des structures « bump » soulève un doute quant à la propension du liquide à recouvrir ou non ces structures pendant l'actionnement. Il semble difficile de répondre à cette interrogation, d'après les images tirées de la Fig. 43. Les deux images sont issues d'un même actionnement LDEP à des temps différents. Les deux configurations, c'est-à-dire le recouvrement total ou le non recouvrement des électrodes semi-circulaires par le liquide, s'alternent aléatoirement au cours du temps.

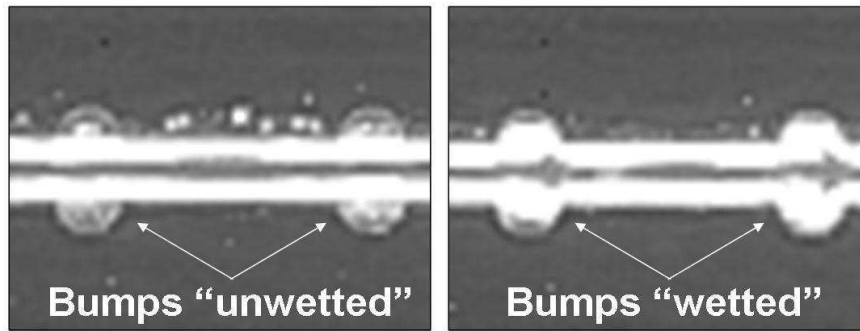


Fig. 43 : Deux photographies illustrant le comportement du liquide au niveau des structures « bump » lors d'un actionnement LDEP. Les structures « bump » sont mouillées ou non par le liquide pendant un même actionnement.

○ Dynamique du phénomène d'instabilité capillaire lors de l'arrêt du signal électrique

Cette dernière partie montre le phénomène d'instabilité capillaire lors de la coupure du signal électrique. La formation de microgouttes par LDEP relève d'un phénomène capillaire de nature très brève, difficilement observable même avec une caméra rapide enregistrant à 16000 images par seconde. La Fig. 25 révèle l'instabilité capillaire sur l'image 5 : le doigt de liquide est similaire à une onde possédant des nœuds placés entre deux structures « bump » voisines et des ventres aux centres des structures « bump ». Ce phénomène se produit ainsi en moins de 120 μ s. D'après la théorie, le temps caractéristique d'une instabilité capillaire est donné par :

$$T_{cap} = \sqrt{(\rho R^3 / \gamma)} \quad (2.13)$$

Ce dernier est inférieur à 0,01 ms pour une densité de liquide $\rho = 1000 \text{ kg.m}^{-3}$, une demi-largeur R du doigt de liquide de l'ordre de quelques dizaines de micromètres et une tension de surface liquide/air $\gamma = 72.10^{-3} \text{ N.m}$. Ce phénomène est mis en évidence de façon plus précise dans la référence [Prakash 2009]. A noter que pour la série d'images de la Fig. 44, la formation de gouttes n'est pas entièrement

contrôlée étant donné la position d'une des gouttes formées au centre de deux structures « bump » et à l'apparition d'une goutte satellite entre les deux gouttes formées.

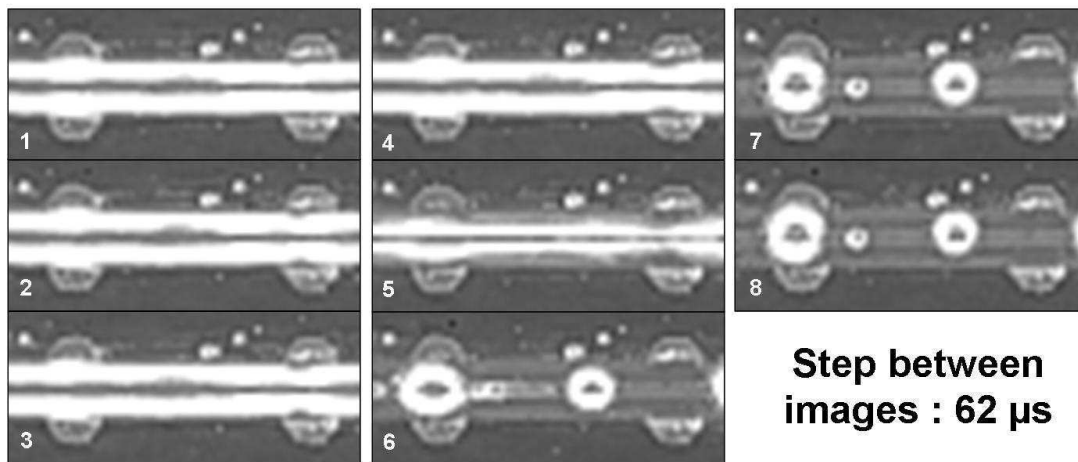


Fig. 44 : Série de photographies montrant le phénomène de rupture capillaire du doigt fluide. Le laps de temps entre deux images est de $62 \mu s$.

2.2.7. Influence des propriétés de surface des couches diélectriques sur le phénomène de formation de gouttes par LDEP

Le Professeur T. B. Jones a été le premier à utiliser la constante de Rayleigh comme paramètre clé pour la géométrie des électrodes LDEP dans le but de former très rapidement un réseau de microgouttes, monodisperses en taille, auto alignées sur une surface. Selon ses articles références [Ahmed 2004, Ahmed 2006], le doigt de liquide formé, fin et long ($L \sim 5 \text{ mm}$; $D = 50 \mu m$), par LDEP peut être considéré comme une onde mécanique, pouvant se déformer (nœuds et ventres) et se rompre par des phénomènes d'instabilité capillaire. En conséquence, il suggère d'utiliser la constante de Rayleigh pour dimensionner la géométrie des électrodes [Rayleigh 1945] : la distance entre les structures « bump » semi-circulaires voisines dépend directement de la constante de Rayleigh λ_R . Il démontre empiriquement dans la référence [Ahmed 2006], que la configuration utilisée génère une formation de gouttes contrôlée et reproductible pour toutes largeurs d'électrodes et gaps inter-électrodes.

Néanmoins, même en appliquant ces lois géométriques, la production de microgouttes sur une surface, reste un phénomène difficile à maîtriser. Ce phénomène complexe dépend de nombreux paramètres, pour certains délicats à contrôler, si bien que des gouttes peuvent ne pas se former précisément sur les positions des structures « bump » ou que des gouttes satellites soient générées entre deux gouttes principales (cf. Fig. 45).

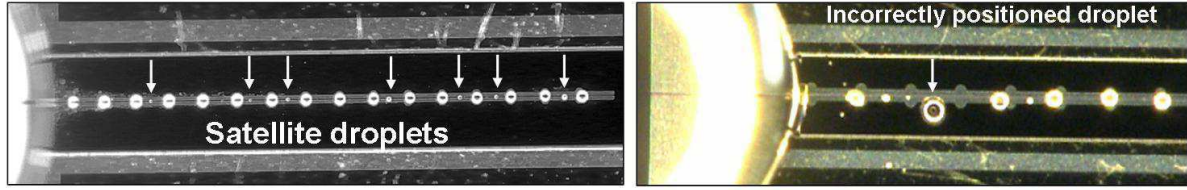


Fig. 45 : Photographies illustrant certains défauts dans le phénomène de formation de gouttes.

Tout d’abord, les propriétés de surface de la couche diélectrique en contact avec le liquide jouent un rôle clé. Cette influence est largement développée dans la section 3.2 de l’article n°2 (pp. 4-5) « Optimized micro devices for liquid dielectrophoresis (LDEP) actuation of conductive solutions » publié dans *Sensors and Actuators B*, ainsi que dans la partie 3.3 de l’article n°3 (p. 8) « Performances of a broad range of dielectric stacks for liquid dielectrophoresis transduction » publié dans *Microfluidics Nanofluidics* et dans le proceedings de μ TAS 2012 « Performances of High-K dielectric materials (Al_2O_3 , HfO_2 , ZrO_2) for liquid dielectrophoresis microfluidic devices » [Renaudot 2012].

Dans l’article *Sensors and Actuators B*, la Fig. 4b (de l’article n°2, p. 4) met en évidence la différence de comportement du doigt de liquide lorsque le signal LDEP est coupé. La première série d’images décrit l’évolution dans le temps d’un actionnement LDEP d’EDI dans l’air sur une surface de SiN seule. Le doigt de liquide mouille latéralement au delà des électrodes lors de l’actionnement et la formation de microgouttes à l’arrêt du signal électrique n’est pas observée. Au contraire, la seconde série d’images montre un actionnement LDEP et une formation de microgouttes auto alignées contrôlée et reproductible. Cet actionnement est réalisé dans les mêmes conditions que le précédent, excepté en ce qui concerne la nature de la couche diélectrique en dessous du liquide. L’empilement choisi est composé de 100 nm de SiN, recouvert de 100 nm de SiOC. L’angle de contact d’une goutte de 1 μL d’EDI sur du SiN est de $\theta_{\text{SiN}} = 35^\circ$, tandis qu’il est de $\theta_{\text{SiOC}} = 115^\circ$ sur du SiOC. Les forces de tension de surface ne sont pas assez importantes pour rompre le doigt fluide lorsque le système considéré est EDI – air – SiN tandis qu’elles le sont pour le système EDI – air – SiOC.

Dans l’article n°3 *Microfluidics Nanofluidics* (section 3.3 p. 8), une étude comparative et quantitative est réalisée sur une vingtaine d’empilements diélectriques afin de caractériser l’influence des propriétés de surface des matériaux utilisés sur le phénomène de formation de microgouttes. Pour cela, deux paramètres $R_{d/b}$ et $R_{w/d}$ sont définis. A la suite de l’actionnement LDEP, ils représentent respectivement le ratio du nombre de gouttes formées par rapport au nombre de structures « bump », et le ratio du nombre de gouttes correctement positionnées (au niveau des structures « bump ») par rapport au nombre de gouttes formées. Plus ces deux paramètres sont proches de 1, plus la formation de microgouttes est contrôlée et reproductible (ces valeurs étant moyennées sur plusieurs actionnements LDEP).

Cette étude quantitative, synthétisée dans le diagramme de la Fig. 4b (de l'article n°3, p. 7), montre que l'angle de contact du liquide sur la surface est le facteur clé pour une formation de gouttes contrôlée. Les valeurs des deux paramètres $R_{d/b}$ et $R_{w/d}$ sont directement corrélées avec la valeur de l'angle de contact de l'EDI sur la surface. L'importance des propriétés de surface des empilements diélectriques est également abordée dans la section suivante.

2.2.8. Discussion et conclusion à propos de l'optimisation de la LDEP par rapport à l'état de l'art

L'étude exhaustive menée dans l'article n°3 permet d'identifier les meilleurs empilements diélectriques susceptibles d'améliorer significativement les performances de l'actionnement LDEP par rapport à celles décrites dans la littérature. Dans la partie *Discussion* de l'article n° 3 (pp. 8-10), deux facteurs, représentatifs soit de « l'efficacité » soit de « la qualité » de l'actionnement LDEP, sont définis pour dégager les principales conclusions de cette étude. Ces deux facteurs adimensionnels, compris entre 0 et 1 et propres à chaque empilement diélectrique i , sont définis de la manière suivante, à partir des paramètres quantitatifs définis dans les parties précédentes :

$$m_{eff}(i) = \frac{\min(V_{th}(i))}{V_{th}(i)} \frac{\min(V_{tot}(i))}{V_{tot}(i)} \frac{V_{bd}(i)}{\max(V_{bd}(i))} \quad (2.14)$$

$$m_{qual}(i) = \frac{Na_1(i)}{200} \frac{Na_{1/2}(i)}{200} (1 - |1 - R_{d/b}(i)|) R_{w/d}(i) \quad (2.15)$$

La Fig. 5 de l'article n°3 (p. 8) met en évidence ces deux facteurs associés à une partie des empilements diélectriques sous forme d'un diagramme. Ce graphique reporte que les empilements diélectriques, ne possédant **qu'une seule couche diélectrique, ne sont pas satisfaisants pour avoir un actionnement LDEP optimisé à la fois sur le plan de l'efficacité (tensions d'actionnement) et sur le plan de la qualité (robustesse aux champs électriques et formation de gouttes contrôlée).**

Néanmoins, un compromis acceptable consiste à travailler **avec un empilement bicouche composé d'une couche diélectrique, possédant une forte constante diélectrique, et d'une fine couche hydrophobe, possédant une résistante satisfaisante aux champs électriques.** En appliquant cette stratégie, plusieurs empilements diélectriques sont identifiés comme étant de qualité égale sur certains points et supérieurs sur d'autres par rapport à l'ensemble des études reportées dans la littérature. Les empilements identifiés sont les suivants :

- S3 : SiN 100 nm / SiOC 10 nm
- S15 : Al₂O₃ 100 nm / SiOC 10 nm

- S23 : ZrO_2 50 nm / SiOC 10 nm
- S19 : HfO_2 25 nm / SiOC 10 nm

Avec ce type d'empilements, les tensions d'actionnement seuils sont inférieures à 100 V_{RMS} , les tensions de claquage sont supérieures à 170 V_{RMS} , le nombre successif d'actionnements est aux alentours de 50 et les phénomènes de formation sont contrôlés et quasi-reproductibles.

La totalité de cet article est visible à l'adresse suivante :

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400512012452>



Optimized micro devices for liquid-dielectrophoresis (LDEP) actuation of conductive solutions

R. Renaudot^{a,*,1}, B. Daunay^{b,1}, M. Kumemura^{b,c}, V. Agache^a, L. Jalabert^b, D. Collard^b, H. Fujita^c

^aCEA-LETI, Minatec Campus, 38054 Grenoble, France

^bLIMES-CNRS/IS, The University of Tokyo, 153-8505 Tokyo, Japan

^cIS – Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, 153-8505 Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 August 2012

Received in revised form

14 November 2012

Accepted 15 November 2012

Available online 27 November 2012

Keywords:

Conductive/dielectric solutions

Liquid dielectrophoresis

Actuation voltage

Droplets generation

ABSTRACT

Liquid dielectrophoresis (LDEP) technique is known to displace liquids in open environments by applying alternating or DC voltages between electrodes patterned below a single or a stack of dielectric layers. This technique is able to handle pico–nano liter droplets and could be used to carry out biological and chemical protocols. According to the electrode geometry, the dielectric layers constants and thicknesses, this technique may require relatively high actuation voltages (~ 200 – 500 V_{RMS}). In addition, most of experiments carried out in the literature have shown the LDEP technique to be more adapted to insulating or semi insulating liquids (lower than 1 mS m⁻¹). This paper reports optimization of LDEP devices, in terms of miniaturization (generation of droplets arrays with droplets size ranging from 0.5 pL to 0.1 nL), and choice of dielectric materials. Following this procedure we have successfully addressed two challenging constraints in the field of LDEP: firstly deionized water can be actuated with operating voltages below 150 V_{RMS} and secondly solutions with conductivity up to 10 mS m⁻¹ have been partly displaced. These results allow us to foresee manipulation of organic solutions, biological buffers by LDEP at the micro-nanoscale, which will attract strong interest for sample preparation in complex biochemical protocols.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

In the last twenty years, digital microfluidics (DMF) has emerged as a promising versatile tool to manipulate a wide range of liquids on a planar surface using electromechanical forces [1,2]. Among those techniques, liquid dielectrophoresis (LDEP) and electrowet-

allows the splitting of a mother droplet (~ 1 μ L) in arrays of smaller ones (from pL to nL) within a very short time (~ 100 ms). LDEP technique can provide quickly and simultaneously an array of micrometric size controlled droplets (radius in the μ m range), which is beneficial for carrying out sample preparation required for massively parallel and complex biochemical protocols (see Fig. 1).

La totalité de cet article est visible à l'adresse suivante :

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10404-013-1156-2>

Microfluid. Nanofluid. (2013) 15:297–307
DOI 10.1007/s10404-013-1156-2

RESEARCH PAPER

Performances of a broad range of dielectric stacks for liquid dielectrophoresis transduction

R. Renaudot · V. Agache · Y. Fouillet ·
M. Kumemura · L. Jalabert · D. Collard ·
H. Fujita

Received: 24 September 2012 / Accepted: 11 February 2013 / Published online: 3 March 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract Among digital microfluidic techniques, liquid dielectrophoresis (LDEP) is well adapted to displace insulating liquids. One of the current challenges for LDEP concerns the robustness of both the dielectric and hydrophobic coatings (deposited atop the driving electrodes). Indeed, such layers may be exposed to high electric field, during operation. There is a need to optimize this stack of insulating layers to first prevent from their dielectric breakdown, secondly reduce the actuation voltage, and lastly ensure a reproducible and well-controlled droplet-generation process. For the first time, an extensive study is presented in that paper, comparing the performances of more than twenty different dielectric stacks (including SiN, High-K materials, hydrophobic coatings) from micro-nanoelectronics know-how and implemented onto a given LDEP design. This generic design features lateral bumps regularly spaced across coplanar electrodes to generate an array of 30 pL DI water droplets in a single open-plate architecture. The experiments have been carefully analyzed to identify which are the best stacks in terms of efficiency

study, we propose a guideline to adjust the dielectric coating properties (thickness, material) depending on the liquids to displace and targeted applications.

Keywords Liquid dielectrophoresis · Dielectric materials · Actuation voltage · Droplet generation

List of symbols

C_{air}^*	Capacitance of the air (F m^{-1})
C_i^*	Capacitance of the dielectric layer (F m^{-1})
C_{liq}^*	Capacitance of the liquid (F m^{-1})
d_i	Dielectric layer i thickness (m)
E_{bd}	Breakdown electric field (V m^{-1})
f	Applied frequency (Hz)
f_{th}	Threshold frequency (Hz)
F_{γ}	Surface tension force (N)
g	Inter-electrode gap (m)
i	Nomination of a dielectric i
L	Electrodes length (m)
m_{eff}	Efficiency LDEP factor

2.3. Application : la fonctionnalisation de surface utilisant la LDEP

Sous l'impulsion des groupes de recherche dirigés par le Professeur T. B. Jones à L'Université de Rochester, le Professeur H. Fujita à l'Université de Tokyo et le Professeur K. V. I. S. Kaler à l'Université de Calgary, la technique LDEP est aujourd'hui exploitée pour la réalisation de protocoles biologiques et chimiques « on-chip » à l'échelle micrométrique. A travers les différents résultats démontrés par ces équipes, la LDEP peut être considérée comme un outil puissant pour les applications LOC et μ TAS. L'intérêt majeur de la technique réside dans la possibilité de former de façon très rapide (~ 100 ms) et automatisée un réseau de microgouttes (du pL au nL) auto alignées et monodisperses en taille sur une surface. Une liste non exhaustive de certaines applications qui s'appuient sur le phénomène de formation de microgouttes sur une surface par LDEP est exposée dans la section 1.1.

En s'appuyant sur les résultats de caractérisation précédemment évoqués dans le chapitre 2, les puces LDEP fabriquées au CEA-LETI, ont été utilisées pour adresser une application LOC et Bio NEMS/MEMS concrète et pertinente. Cette dernière qui consiste à utiliser la LDEP comme un outil de fonctionnalisation de surface. Cette étude est illustrée dans l'article n° 4 « Alternative method for local surface functionalization using liquid dielectrophoresis : an application with polyethyleneimine polymer for bacteria trapping onto a surface », publié dans le journal *RSC Advances*.

Former des gouttes de petites tailles (diamètre inférieur à $100\ \mu\text{m}$) à un endroit donné, revêt tout son intérêt lorsque l'on souhaite fonctionnaliser localement des zones précises sur une surface. La fonctionnalisation (par dépôt de polymères) est particulièrement intéressante pour les capteurs NEMS/MEMS en vue de la reconnaissance et la détection d'analytes biologiques dans un milieu liquide ou gazeux. En effet, il est judicieux de « capturer » localement les éléments biologiques/chimiques cibles au niveau des maximums d'amplitude de vibration du détecteur afin d'optimiser sa sensibilité.

Les techniques actuelles de fonctionnalisation de surface (robot « spotter », « electrospray ») sont parfois limitées selon l'application visée (volume trop élevé, limitation dans les types de solutions déposées, localisation et alignement des gouttes peu précis ou encore un équipement souvent onéreux). Une technique alternative est ainsi proposée, compatible à terme avec la fonctionnalisation de MEMS/NEMS de faible taille caractéristique ($1 - 100\ \mu\text{m}$) en utilisant favorablement la technique LDEP.

L'étude en question se concentre uniquement sur le polymère PEI (polyéthylène imine), utilisé dans les protocoles biologiques comme site de piégeage. Sa structure 3D en surface est prédisposée pour

piéger les bactéries et les spores. Ainsi, le polymère PEI (dilué dans l'EDI) est actionné par LDEP avec les mêmes architectures d'électrodes, servant à la formation de microgouttes auto-alignées sur une surface. Un réseau de microgouttes (volumes variant de 4 pL à 260 pL) est créé en moins de 100 ms sur la surface de la puce dans l'air. Les microgouttes sont localisées sur les structures « bump » des électrodes. Dès que les gouttes sont créées, elles s'évaporent en un laps de temps très court (moins de 5 secondes). Le polymère se dépose alors progressivement en forme de spot circulaire sur la surface délimitée par les structures « bump ». Les spots formés ont un diamètre variant de 24 à 100 μm , selon les largeurs des électrodes w et le gap g les séparant (cf. Fig. 2 de l'article n°4, p. 3).

La taille, l'épaisseur et la rugosité de surface des spots de PEI sont caractérisées par imagerie AFM et AFM/KFM (Atomic Force Microscopy / Kelvin Force Microscopy). La technique d'imagerie AFM/KFM permet d'obtenir des informations sur la topographie 3D de la surface ainsi que sur la répartition des charges électriques présentes sur cette surface. Sur la Fig. 3 (de l'article n°4, p. 3), l'analyse topographique pure par AFM démontre que le PEI n'est pas déposé de manière uniforme. Il s'agit plutôt d'un réseau désordonné d'une pluralité de mini-dépôts, répartis au dessus des structures « bump » des électrodes, de diamètre submicronique variant de 100 nm à 1 μm et d'épaisseur variant de quelques dizaines de nanomètres à 150 nm. En revanche, la mesure du potentiel de surface (mesure relative) par la technique d'imagerie KFM révèle une différence globale de potentiel de 200 mV en moyenne entre la zone qui a été recouverte par la goutte de polymère et la zone environnante non recouverte. Cette mesure suggère donc que le polymère a été déposé en très fine quantité, ou a induit, à minima, une modification de l'état de surface de la totalité de la région mouillée par la microgoutte.

Pour valider la méthode de modification localisée de surface par LDEP, un test biologique simple est effectué sur les spots de PEI. Après rinçage, la puce LDEP est immergée dans une solution contenant des spores *Bacillus Subtilis* (BSS) pendant une demi-journée : par diffusion, les BSS sont piégées sur les spots de PEI. La puce passe ensuite par un second cycle de rinçage. Comme montré sur la Fig. 4 (de l'article n°4, p. 4), les résultats au MEB (microscope à balayage électronique) indiquent que la proportion des BSS piégée sur les spots de PEI est 100 fois supérieure à la proportion des BSS sur la surface de la puce non recouverte de PEI.

Cet article constitue les premiers résultats de la **technique de modification localisée de surface par LDEP**. Ici, un seul couple sonde - cible a été testé, **pour des tailles de spots caractéristiques qui s'étendent de 20 μm à 100**. Les perspectives de la poursuite de ce travail sont nombreuses. Dans un premier temps, l'objectif est de montrer la pertinence de la LDEP comme méthode de manipulation d'une large gamme de polymères (PEG, CMC, PSS, PAAM, PVP, PVA, PMMA... [FN1]), solubles dans leurs solvants respectifs (EtOAc, DCM, DMF, DMSO, THF, toluène... [FN2]). Dans un second temps, il s'agit d'exploiter cette méthode pour la fonctionnalisation localisée de structures résonantes de types NEMS/MEMS à détection gravimétrique, par exemple. La sensibilité de ces structures est optimale lorsque la partie correspondante au maximum d'amplitude est fonctionnalisée. Sur les

structures de très petites tailles (de l'ordre du micromètre et en deçà), les techniques de fonctionnalisation actuelles présentent des limitations (perte en sensibilité, phénomène de stiction et fonctionnalisation non localisée). De ce fait, l'objectif est d'intégrer des pistes métalliques LDEP sur les structures résonantes. Les polymères de notre choix sont alors déposés directement, sur la zone de sensibilité maximum, avant les actionnements des MEMS/NEMS en fréquence et les mesures gravimétriques.

La totalité de cet article est visible à l'adresse suivante :

<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/ra/c3ra40700d#!divAbstract>

RSC Advances

RSC Publishing

COMMUNICATION

View Article Online
View Journal | View Issue

Alternative method for local surface functionalization using liquid dielectrophoresis: An application with polyethyleneimine polymer for bacteria trapping onto a surface

Cite this: *RSC Advances*, 2013, 3, 9214

Received 8th February 2013,

Accepted 12th April 2013

DOI: 10.1039/c3ra40700d

www.rsc.org/advances

Raphael Renaudot,^{a*} Thomas Nguyen,^a Yves Fouillet,^a Dorothée Jary,^a Momoko Kumemura,^{bc} Laurent Jalabert,^b Dominique Collard,^b Hiroyuki Fujita^c and Vincent Agache^{a*}

This study presents a new application of Liquid Dielectrophoresis (LDEP) for local surface functionalization of a planar substrate. Circular spots (diameter ranging from 24 to 100 μm) made of PolyEthyleneimine (PEI) polymer can be accurately positioned, after evaporation of sessile microdroplets, created by LDEP, from a solute polymer. This local surface modification is validated by trapping of *Bacillus subtilis* spores onto these spots.

The recent advances in fabrication technology have enabled reduction in devices size by several orders of magnitude. One area that benefits in particular from this trend is the microfluidic. Microfluidic devices can be used for a variety of applications such as DNA and protein separation, the detection, and analysis of biochemical reagents.^{1,2} These chips usually require a transducer to convert a recognition event into a quantifiable output signal, as well as a recognition probe layer to interface with specific biological or chemical compounds, minimize contamination and to increase signal-to-noise ratios for bioconjugation schemes. The chips miniaturization is expected to increase their portability tremendously, thus expanding the use of these arrayed biosensors

cannot be suitable for every applications, either in terms of resolution, deposition rate, compatibility with functionalization liquids or materials, and so on. As an example, these techniques may not be adapted in terms of droplet volume and spotting position accuracy together with a high speed deposition rate when the sensor surface falls below $20 \times 20 \mu\text{m}^2$.

This paper demonstrates that Liquid Dielectrophoresis (LDEP) can be used as an alternative and original method for surface modification at the microscale (spots diameter ranging from 5 μm to 100 μm), with high throughput (10^3 droplets in one second per LDEP electrodes pair). LDEP is referred as the force created by a non-uniform AC electric field to move and manipulate insulating or semi-insulating liquid rivulet.¹⁷ When the electric field is switched off, capillary instability occurs and breaks up the rivulet into regularly spaced droplets on the surface.^{18,19} As described in ref. 20,21, this technique is able to produce self-aligned and controlled-size microdroplets, with volume ranging from nanoliters down to a few picoliters. From our knowledge, this work shows for the first time displacement of a polymer diluted solution onto a surface based on this LDEP techniques. When the voltage

2.4. Conclusion

Ce chapitre a décrit de façon exhaustive la technique de microfluidique digitale LDEP, sur un plan théorique, mais aussi illustrée par différentes études expérimentales.

Dans la première partie du chapitre, un modèle électromécanique, permettant de décrire les comportements des liquides lors d'actionnements par LDEP ou EWOD, a été établi. Ce modèle a mis en évidence l'influence de paramètres clés, tels que les propriétés électriques et les propriétés de surface des matériaux diélectriques déposés au dessus des électrodes LDEP. Ce modèle a ensuite servi de base pour la conception et la fabrication des puces LDEP.

Dans la seconde partie, les puces LDEP, fabriquées au CEA-LETI, ont été testées électriquement et fluidiquement afin d'identifier les géométries et les empilements technologiques offrant des actionnements LDEP optimisés. Cette étude a été menée en utilisant un large panel de matériaux diélectriques et en prenant en compte un grand nombre de paramètres, tels que la géométrie des électrodes ou la conductivité des liquides. Pour certains empilements technologiques spécifiques, les résultats obtenus ont montré que les actionnements de liquide par LDEP offraient des performances égales, *a minima*, sur certains points et supérieures sur d'autres par rapport à l'ensemble des études reportées jusqu'à présent dans la littérature. Les conclusions de cette étude théorique et expérimentale seront largement exploitées pour les travaux exposés dans les chapitres suivants.

Dans la dernière partie, un protocole de fonctionnalisation de surface, utilisant la technologie LDEP a été mis en place. Des spots de polymère PEI, de quelques microns à plusieurs dizaines de microns, ont été créés sur une surface avec une grande précision et une grande rapidité. En vue des résultats obtenus, cette méthode concurrence directement en termes de performances les méthodes de fonctionnalisation classiques, comme le « spotting » de gouttes assisté par robot ou la technique « electrospray », et ouvre de nouvelles perspectives pour des applications dans les domaines des LOC et des NEMS/MEMS.

2.5. Références

- [**Ahmed 2004**] R. Ahmed, D. Hsu, C. Bailey, T. B. Jones, “Dispensing picoliter droplets using dielectrophoretic (DEP) microactuation”, *Microscale Thermophysical Engineering*, 2004, 8, 271-283.
- [**Ahmed 2006**] R. Ahmed, T. B. Jones, “Dispensing picoliter droplets on substrates using dielectrophoresis”, *Journal of Electrostatics*, 2006, 64, 543-549.
- [**Berthier 2013**] J. Berthier, “Micro-drops and digital Microfluidics 2nd edition”, Elsevier, 2013, ISBN: 978-1-4557-2550-2.
- [**Chen 2011**] C. H. Chen, S. L. Tsai, M. K. Chen, L. S. Jang, “Effects of gap height, applied frequency, and fluid conductivity on minimum actuation voltage of electrowetting-on-dielectric and liquid dielectrophoresis” *Sensors and Actuators B Chemical*, 2011, 159, 321-327.
- [**Daunay 2011**] B. Daunay, P. Lambert, L. Jalabert, D. Collard, H. Fujita, “Optimization of liquid dielectrophoresis (L-DEP) based devices towards conductive biological liquids handling”, *Proceedings of Transducers 2011*, 2011, 1256-1259.
- [**Daunay 2012**] B. Daunay, P. Lambert, L. Jalabert, M. Kumemura, R. Renaudot, V. Agache, H. Fujita, “Effect of substrate wettability in liquid dielectrophoresis (LDEP) based droplet generation: Theoretical analysis and experimental confirmation”, *Lab on a Chip*, 2012, 12, 361-368.
- [**Jones 1971**] T. B. Jones, M. P. Perry, and J. R. Melcher, “Dielectric Siphons”, *Science*, 1971, 174, 1232-1233.
- [**Jones 2001a**] T. B. Jones, M. Gunji, M. Washizu, M. J. Feldman, “Dielectrophoretic liquid actuation and nanodroplet formation”, *Journal of Applied Physics*, 2001, 89, 1441-1448.
- [**Jones 2001b**] T. B. Jones, “Liquid Dielectrophoresis on the Microscale”, *Journal of Electrostatics*, 2001, 51/52, 290-299.
- [**Jones 2001c**] T. B. Jones, “Dynamics of Dielectrophoretic Liquid Microactuation”, *Proceedings 4th International Conference on Applied Electrostatics*, 2001.
- [**Jones 2003**] T. B. Jones, J. D. Fowler, Y. S. Chang, C. J. Kim, “Frequency-based relationship of electrowetting and dielectrophoretic liquid actuation”, *Langmuir*, 2003, 19, 7646-7651.
- [**Jones 2004**] T. B. Jones, K. L. Wang, D. J. Yao, “Frequency-dependent electromechanics of aqueous liquids: electrowetting and dielectrophoresis”, *Langmuir*, 2004, 20, 2813-2818.
- [**Pellat 1895**] H. Pellat, “Mesure de la force agissant sur les diélectriques liquides non électrisés placés dan un champ électrique”, *Compte Rendu de l’Académie des Sciences, Paris*, 1895, 119, 691-694.
- [**Prakash 2009**] R. Prakash, K. V. I. S. Kaler, “DEP actuation of emulsion jets and dispensing of sub-nanoliter emulsion droplets”, *Lab on a Chip*, 2009, 9, 2836-2844.
- [**Prakash 2012**] R. Prakash, K. V. I. S. Kaler, D. P. Papageorgiou, A. G. Papathanasiou, “Performance of multilayered fluoropolymer surface coating for DEP surface microfluidic devices”, *Microfluidics Nanofluidics*, 2012, 13, 309-318.

[Renaudot 2012] R. Renaudot, V. Agache, L. Jalabert, M. Kumemura, D. Collard, H. Fujita, “Performances of High-K dielectric materials (Al₂O₃, HfO₂, ZrO₂) for liquid dielectrophoresis microfluidic devices”, Proceeding μ TAS 2012, 905-907.

[Tsai 2011] S. L. Tsai, J. L. Hong, M. K. Chen, L. S. Jang, “Experimental study of dielectrophoresis and liquid dielectrophoresis mechanisms for particle capture in a droplet”, Electrophoresis, 2011, 32, 1337-1347.

[Wang 2007] K. L. Wang, T. B. Jones, A. Raisanen, “Dynamic control of DEP actuation and droplet dispensing”, Journal of Micromechanics and Microengineering, 2007, 17, 76-80.

Foot Notes:

[FN1] PEG (polyethylene glycol), CMC (carboxymethyl cellulose), PSS (Polystyrene sulfonate), PAAM (Polyacrylamide), PVP (Polyvinylpyrrolidone), PVA (Polyvinyl alcohol), PMMA (Poly (methyl methacrylate).

[FN2] EtOAc (Ethyl acetate), DCM (Dichloromethane), DMF (dimethylformamide), DMSO (Dimethyl sulfoxide), THF (tetrahydrofuran).

3. Chapitre 3 : La microfluidique à géométrie programmable et reconfigurable

Dans ce chapitre, les objectifs principaux de la thèse sont traités. Il est divisé en trois grandes parties. Il reprend la plupart des résultats publiés dans deux articles parus dans des journaux avec comité de lecture :

- Article n°5 : R. Renaudot, *et al.*, «Programmable LDEP technology to fabricate versatile master molds for PDMS continuous microfluidic applications», dans le journal *Microfluidics Nanofluidics*.
- Article n°6 : R. Renaudot, *et al.*, «A programmable and reconfigurable microfluidic chip», dans le journal *Lab on a Chip*.

Dans la première partie, les composants intégrant les technologies EWOD et LDEP sont tout d'abord décrits. La géométrie des électrodes et l'empilement diélectrique choisis permettent de déplacer aussi bien les liquides conducteurs (conductivités supérieures à 1 mS.m^{-1}) par effet EWOD, que les liquides isolants ou peu conducteurs (conductivités inférieures à 1 mS.m^{-1}) par effet LDEP.

Dans un deuxième temps, cette technologie est exploitée, dans la seconde partie, pour la fabrication de moules à géométrie programmable utilisés pour la réalisation de puces microfluidiques en PDMS. Dans cette section, des doigts de liquide en colle UV sont formés par LDEP en configuration ouverte. Dès lors que la géométrie des doigts de colle définit la géométrie souhaitée, la colle est solidifiée grâce à un rayonnement UV. Les microstructures 3D en colle sur le substrat en silicium jouent le rôle de moule pour la réalisation de puces microfluidiques en PDMS.

Enfin, dans la troisième partie, la technologie est utilisée dans une configuration fermée avec un substrat en silicium, un espaceur en Ordyl et un capot en verre. Dans cette partie, les plateformes microfluidiques sont au préalable remplies de paraffine liquide. Par la suite, des doigts de liquide d'EDI sont déplacés, pas à pas, par EWOD et LDEP dans la paraffine liquide. Dès lors que la géométrie de canaux souhaitée est obtenue, la paraffine est solidifiée en abaissant la température de la plateforme microfluidique. Les canaux formés par cette méthode sont ensuite utilisés pour des applications en microfluidique continue.

Dans les deux dernières parties, les aspects de programmabilité et de reconfigurabilité du concept sont montrés, à travers les deux articles scientifiques.

3.1. Couplage des technologies EWOD et LDEP sur un même composant fluide

Le second chapitre de la thèse a mis en exergue des résultats importants sur la nature et les caractéristiques des empilements diélectriques appropriés de sorte à initier l'actionnement de liquides par LDEP. De plus, le Service Bio System on Chip (SBSC) qui m'a accueilli pendant cette thèse, possède une expertise d'une dizaine d'années sur la technique d'actionnement de liquides par EWOD. A l'heure actuelle, l'empilement diélectrique utilisé est constitué d'une couche diélectrique pure, le nitrure de silicium SiN, et d'une couche diélectrique hydrophobe, le silicium oxycarbide SiOC (angle de contact θ_{SiOC} avec l'EDI au delà de 110°) [Fouillet 2007, Malk 2011, Delattre 2012]. Ce type d'empilement associant SiN et SiOC est ainsi compatible pour les deux actionnements EWOD et LDEP. En revanche, les épaisseurs des couches diélectriques implémentées pour la technologie EWOD (environ 1 μm et 300 nm d'épaisseur respectivement pour le SiN et le SiOC) sont plus importantes que celles implémentées pour la technologie LDEP (autour de la centaine de nm d'épaisseur pour chaque couche).

Un autre paramètre à prendre en compte est le type d'architecture des composants qui permet le couplage des technologies EWOD et LDEP. D'un côté, l'étude préalable sur la LDEP a été menée avec une architecture « ouverte » : les liquides sont manipulés à la surface du composant et les deux électrodes « utiles » (une électrode étant connectée au signal LDEP, l'autre à la masse) sont implémentées sur le substrat en silicium. D'un autre côté, les déplacements de liquides par EWOD, sont généralement effectués, avec une architecture « fermée » : le liquide est confiné entre un substrat en silicium et un capot, habituellement en verre. Dans ce cas, les électrodes qui délivrent le signal oscillant EWOD, sont intégrées sur le substrat en silicium tandis que l'électrode de masse recouvre entièrement la surface du capot en verre.

Pour la fabrication de composants compatibles avec les deux techniques, on privilégiera la **configuration d'architecture dite « fermée »**. En effet, les forces LDEP peuvent aussi s'appliquer lorsque les électrodes du substrat sont reliées au signal électrique oscillant tandis l'électrode du capot est à la masse. Dans ce cas, le gap g , séparant les deux électrodes, correspond à l'espacement entre le substrat en silicium et le capot en verre. Cette distance correspond à l'épaisseur du film ou résine photosensible, qui sert d'espaceur entre les deux substrats. En configuration « fermée », l'intensité de la force LDEP est d'ailleurs plus grande par rapport à la configuration « ouverte », pour une même section de liquide à déplacer dans des conditions identiques (propriétés géométriques, propriétés du liquide, propriétés du signal électrique). Intuitivement, ce résultat est compréhensible puisque le liquide, lorsqu'il est actionné, se trouve dans une configuration plus naturelle : il est confiné entre deux surfaces et non plus contraint latéralement dans une forme hémisphérique. En conséquence, les

tensions d'actionnement sont réduites. Il existe donc de nombreux avantages à travailler avec des architectures fermées, excepté sans doute un degré de fabrication sensiblement plus complexe (assemblage supplémentaire d'un capot et ajout de quelques étapes de fabrication).

Cependant, l'**architecture « ouverte »** n'est pas complètement écartée, au contraire, puisqu'elle revêt aussi de nombreux avantages. Cette technologie permet entre autres de satisfaire en partie l'objectif principal de la thèse, la fabrication de puces à géométrie programmable et reconfigurable, par un moyen indirect. La configuration « ouverte » sera exploitée, comme décrit dans ce chapitre, pour fabriquer des moules à géométrie programmable permettant ensuite la production de puces microfluidiques en PDMS (Polydiméthylsiloxane).

L'architecture des puces à l'étude, couplant EWOD et LDEP, est composée **d'un substrat en silicium et d'un capot en verre**. Elle comporte un empilement de couches diélectriques constitué d'une couche en SiN et d'une couche hydrophobe en SiOC. Cette technologie est illustrée sur la Fig. 46.

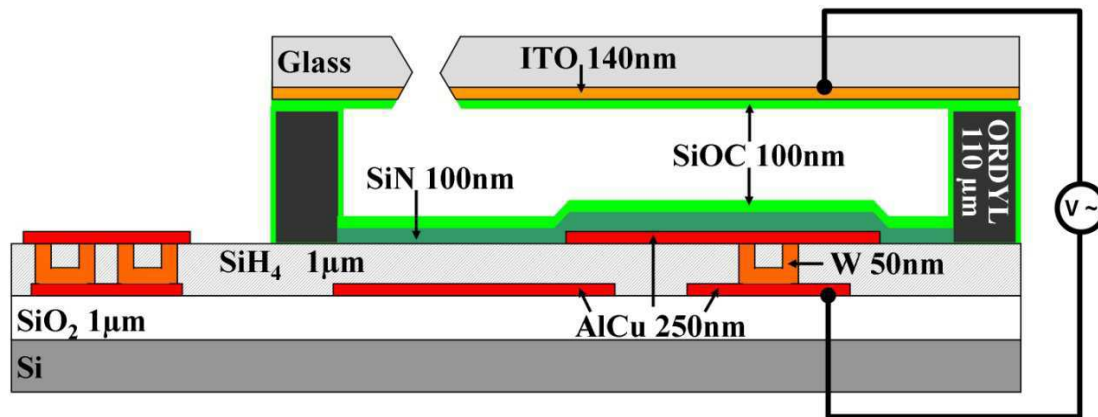


Fig. 46 : Schéma de l'empilement technologique couplant les effets EWOD et LDEP.

Après découpe des substrats, les composants finaux ont des dimensions de 2,2 x 2,2 cm². Ils sont donc composés de trois parties indépendantes, assemblées lors de la dernière étape de fabrication. L'annexe A2 détaille le procédé de fabrication de cette technologie, qui est résumé ici.

○ Le substrat en silicium.

La partie incorporant les électrodes d'actionnement est fabriquée sur un substrat en silicium Si standard d'épaisseur 725 µm. La première étape consiste à faire croître un oxyde thermique de silicium SiO₂ d'épaisseur 1 µm. Ensuite, quatre couches métalliques sont successivement déposées par un procédé d'évaporation par faisceau d'électrons (« e beam ») : Ti (10nm) / AlCu (200 nm) / Ti (10nm) / TiN (50nm). Ce « multi-couches » correspond au premier niveau de métal, dont le rôle est de connecter les plots de contact électrique avec les électrodes LDEP/EWOD d'actionnement. L'AlCu correspond à un mélange d'aluminium, en majorité (wt > 95%) et de cuivre, fréquemment utilisé dans la microélectronique. Les couches Ti et TiN sont utilisées ici comme couche d'accroche ou couche

d'arrêt, respectivement, pour les procédés de photolithographie et de gravure. Après photolithographie, suivie d'une gravure sèche RIE, on obtient ainsi un réseau de pistes métalliques. Dans la mesure où cette technologie comporte deux niveaux de métal, une couche diélectrique de SiH_4 , d'épaisseur $1\ \mu\text{m}$, est déposée au dessus du premier niveau de métal : cette couche permettra d'isoler le premier niveau métallique avec le second défini ultérieurement. Pour assurer les connexions électriques entre les pistes métalliques du niveau 1 et les électrodes du niveau 2, des réseaux de vias de tungstène (W) de $1\ \mu\text{m}$ de diamètre et de $1\ \mu\text{m}$ d'épaisseur sont réalisés à travers la couche isolante SiH_4 . Le second niveau de métal, de nature similaire au premier, est ensuite déposé et les formes des électrodes LDEP/EWOD sont définies par un procédé de photolithographie suivi d'une gravure sèche. Enfin, les deux couches diélectriques SiN et SiOC sont déposées par PECVD. Ces couches diélectriques sont gravées localement au dessus des électrodes de plots de contact électrique et sur les électrodes de reprise de contact avec la masse du capot.

- **Le capot en verre.**

Le capot en verre est un substrat standard en borosilicate de $525\ \mu\text{m}$ d'épaisseur. La première étape consiste à réaliser un réseau de trous de $1\ \text{mm}$ de diamètre dans le substrat par procédé « powder blasting » (technique d'érosion/gravure d'une surface via un jet puissant de particules fines [Belloy 2000]). Cette étape est sous-traitée auprès de la société Antéryon [9], basée au Pays Bas. Ces trous correspondent aux entrées/sorties fluidiques pour acheminer/extraire le liquide dans le composant final. Un dépôt d'oxyde d'indium-étain (ITO : Indium Tin Oxyde), métal transparent (dans le visible), de $140\ \text{nm}$ d'épaisseur est effectué sur la totalité de la surface des wafers, suivi d'un dépôt de SiOC de 10 ou de $30\ \text{nm}$ d'épaisseur. La couche d'ITO représente l'électrode reliée à la masse.

- L'assemblage substrat en silicium – capot en verre par sérigraphie de colle.

L'espaceur entre le substrat en silicium et le capot en verre est un film d'Ordyl, un polymère photosensible. Les différentes épaisseurs de ce film utilisées sont 17 , 33 , 55 ou $110\ \mu\text{m}$. Les murs d'Ordyl permettent ainsi d'obtenir une cavité fluidique fermée. Ce film est laminé sur le substrat en silicium puis une étape de photolithographie suivie d'une étape de développement en bain permet d'obtenir une enceinte fluidique. Enfin, le capot en verre est assemblé sur la face supérieure des murs d'Ordyl par sérigraphie de colle en silicone.

Chaque substrat est composé de **47 composants $22 \times 22\ \text{mm}^2$ et 17 designs différents** sont répartis sur l'ensemble de ces composants. Chaque composant comporte neuf réservoirs (entrée/sorties de liquides) correspondant aux trous usinés dans le capot en verre. La majorité des designs est conçue de sorte à être utilisé avec un capot, néanmoins certains designs sont exploitables sans capot pour réaliser une toute autre fonction. Les designs conçus pour chacune de ces deux configurations sont détaillés ci-après.

○ Designs avec capots

Ces designs sont dédiés à la fabrication de puces microfluidiques à géométrie reconfigurable et programmable en utilisant des matériaux tels que la paraffine. Il s'agit de déplacer un liquide de référence, l'EDI par exemple, dans un bain de paraffine liquide par LDEP et EWOD. Lorsque la géométrie désirée est obtenue, la paraffine est solidifiée afin de créer un réseau de canaux microfluidiques à l'intérieur de la plateforme fluidique. Ce protocole est effectué avec deux types de design décrits dans la Fig. 47 :

- *Type 1 : les designs « fonctions fluidiques »*

Ce type de design est composé d'électrodes dont la forme reprend des fonctions fluidiques de base, comme des canaux en serpent, des chambres fluidiques avec ou sans piliers, des jonctions en « T ».... Les électrodes sont indépendantes et peuvent être individuellement actionnées. Ainsi, l'objectif est de sélectionner les fonctions fluidiques et les entrées/sorties associées en vue d'une application donnée (cf. Fig. 46a).

- *Type 2 : les designs « matrice »*

Ce type de design est composé d'une matrice d'électrodes carrées $M \times N$. A nouveau, les électrodes sont indépendantes et peuvent être individuellement actionnées. L'objectif est de construire entièrement un chemin fluide souhaité, pas à pas, la résolution latérale du canal étant fixée par la largeur des électrodes (cf. Fig. 46b).

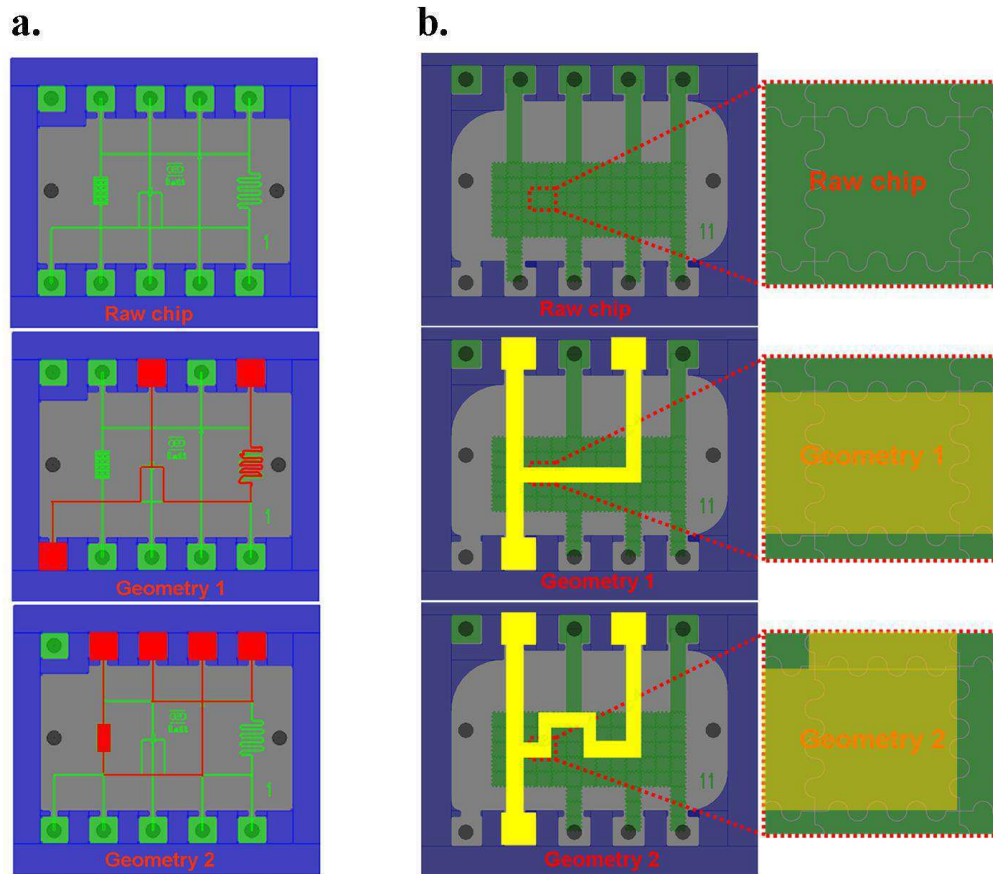


Fig. 46 : *a. Schémas décrivant la méthode d'utilisation des designs « fonctions fluidiques ». b. Schémas décrivant la méthode d'utilisation des designs « matrice ».*

○ Designs sans capot

Quelques designs sont conçus pour fonctionner en configuration « ouverte » sans capot en verre et sans murs d'Ordyl. Ces designs sont utilisés pour la fabrication de moules réutilisables et à géométrie programmable, en utilisant des matériaux tels que la colle UV. Ces moules microstructurés intègrent des motifs 3D de colle, pour la production de puces microfluidiques en PDMS. Il s'agit dans ce cas de déplacer des doigts de colle UV le long des électrodes LDEP, puis de fixer la géométrie désirée par rayonnement UV. L'ensemble, composé du substrat en silicium et des microstructures en colle UV, constitue ce que l'on appelle le « moule ».

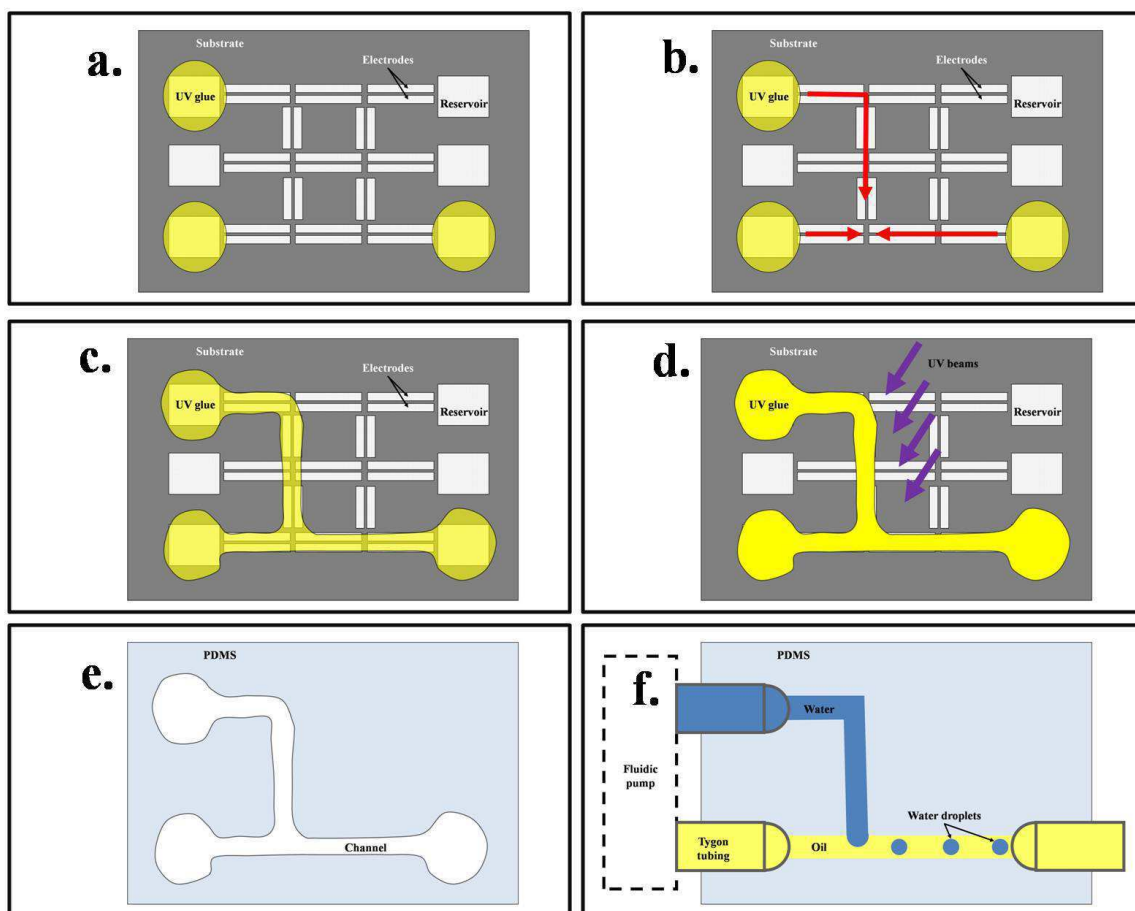
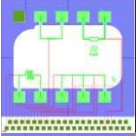
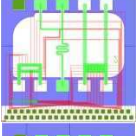
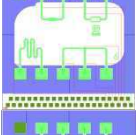
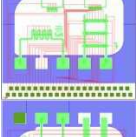
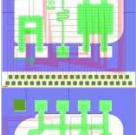
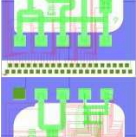
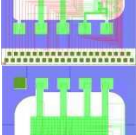
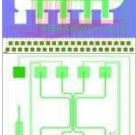
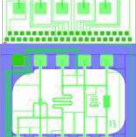
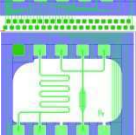
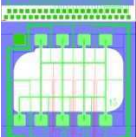
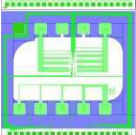



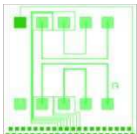
Fig. 47 : Schémas illustrant la méthode d'utilisation des puces à géométrie programmable pour la fabrication de moules en vue de la réalisation de puces microfluidiques en PDMS.

Les captures d'écran des designs sont disponibles dans l'annexe B2 et le tableau suivant synthétise leurs principales propriétés.

Tableau 4 : Principales caractéristiques des 17 designs différents.

Design	Vue CAO	Présence du capot	Type d'actionnement	Type de design	Liquide utilisé	Largeur des électrodes
D1		OUI	LDEP/EWOD	Fonctions fluidiques	Paraffine	$w=100\mu\text{m}$
D2		OUI	LDEP/EWOD	Fonctions fluidiques	Paraffine	$w=400\mu\text{m}$
D3		OUI	LDEP/EWOD	Fonctions fluidiques	Paraffine	$w=200\mu\text{m}$

D4		OUI	LDEP/EWOD	Test / Fonctions fluidiques	Paraffine	$w=100\mu\text{m}$
D5		OUI	LDEP/EWOD	Matrice d'électrodes	Paraffine	$w=400\mu\text{m}$
D6		OUI ou NON	LDEP	Fonctions fluidiques / Moule PDMS	Paraffine ou Colle	$w=100\mu\text{m}$ $g=10\mu\text{m}$
D7		OUI	LDEP/EWOD	Fonctions fluidiques	Paraffine	$w=100$ à $400\mu\text{m}$
D8		OUI	LDEP/EWOD	Matrice d'électrodes	Paraffine	$w=800\mu\text{m}$
D9		OUI	LDEP/EWOD	Fonctions fluidiques	Paraffine	$w=800\mu\text{m}$
D10		OUI	LDEP/EWOD	Fonctions fluidiques	Paraffine	$w=50$ à $800\mu\text{m}$
D11		OUI	LDEP/EWOD	Matrice d'électrodes	Paraffine	$w=950\mu\text{m}$
D12		NON	LDEP	Moule PDMS	Colle	$w=60\mu\text{m}$ $g=30\mu\text{m}$
D13		OUI	LDEP/EWOD	Fonctions fluidiques	Paraffine	$w=200\mu\text{m}$
D14		OUI ou NON	LDEP	Fonctions fluidiques / Moule PDMS	Paraffine ou Colle	$w=60\mu\text{m}$ $g=30\mu\text{m}$
D15		NON	LDEP	Moule PDMS	Colle	$w=60\mu\text{m}$ $g=30\mu\text{m}$
D16		OUI ou NON	LDEP/EWOD	Test	Paraffine ou Colle	$w=5$ à $800\mu\text{m}$ $g=5$ à $200\mu\text{m}$

D17		NON	LDEP	Moule PDMS	Colle	$w=20$ à $80\mu\text{m}$ $g=10$ à $40\mu\text{m}$
-----	---	-----	------	---------------	-------	--

3.2. Fabrication de moules réutilisables et à géométrie programmable pour la fabrication de puces microfluidiques en PDMS

Dans cette partie, la technologie décrite dans la section précédente 3.1, en configuration « ouverte », est exploitée pour permettre la fabrication rapide de moules en PDMS. Le polydiméthylsiloxane est très largement employé dans le domaine de la microfluidique, car il offre beaucoup d'avantages. Les puces microfluidiques en PDMS sont généralement fabriquées à l'aide de moules en silicium ou en résine, qui possèdent en surface des microstructures 3D. Lorsque le PDMS (association d'une base et d'un élastomère) est coulé sur le moule, le relief est alors transféré dans le PDMS, après réticulation pendant 24 h à l'air libre (ou moins d'une heure au delà de 100°C). Généralement, les moules pour PDMS sont fabriqués à l'aide de techniques et procédés de microfabrication pour construire des structures 3D complexes présentant des rapports d'aspect élevés. Ainsi, la géométrie de la puce microfluidique en PDMS est définie lors de la phase même de conception du moule et sa géométrie n'est pas variable après fabrication.

Dans l'article n°5 à paraître dans la revue *Microfluidics Nanofluidics*, la technique proposée, nouvelle et innovante par rapport aux moyens standards de fabrication de moules PDMS, repose sur le **déplacement de colle UV par force LDEP, à l'échelle micrométrique, dans le but de réaliser des moules pour PDMS**. Cet article est intitulé « Programmable LDEP technology to fabricate versatile master molds for PDMS continuous microfluidic applications ».

L'objectif est de construire sur demande des moules réutilisables à géométrie programmable, pour permettre la fabrication de puces microfluidiques en PDMS. Par opposition aux techniques standards qui nécessitent des étapes de microfabrication salle blanche (photolithographie et gravure) pour la fabrication de structures 3D à l'échelle micrométrique en résine ou en silicium, cette méthode se base sur des plateformes DMF génériques préalablement fabriquées, sur lesquelles l'utilisateur structure sur demande un relief en colle UV. Dans cet article, les designs D6, D12, D14, D15 et D17 sont utilisés en configuration ouverte. Les électrodes garantissent le déplacement des doigts de colle UV sur la surface. Ces doigts de colle sont ensuite solidifiés lorsque la puce microfluidique est soumise à des rayons UV. Le temps de réticulation de la colle est inférieur à une minute. En accord avec la théorie électromécanique des forces LDEP, les doigts de colle UV ont une section hémisphérique. L'ensemble substrat/microstructures en colle constitue ainsi un moule pour la fabrication de puces microfluidiques en PDMS. Le protocole est reporté sur la Fig. 48 :

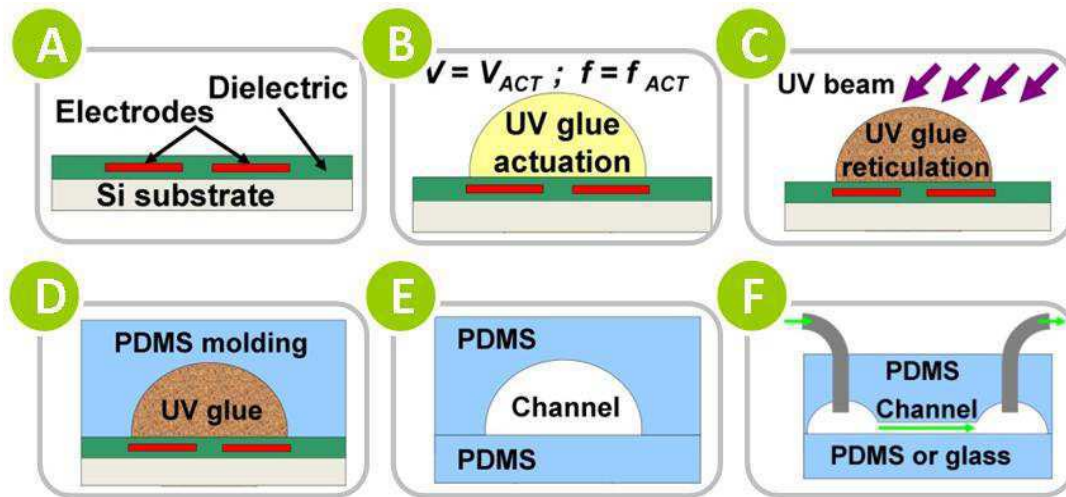


Fig. 48 : Schémas illustrant le protocole des puces à géométrie programmable pour la fabrication de moules en vue de la réalisation de puces microfluidiques en PDMS.

Dans l'article n°5, le protocole de la Fig. 2 est effectué sur deux designs différents : D15 et D12. Dans la Fig. 2 (de l'article n°5, p. 7), quatre doigts de colle UV sont formés à partir de quatre gouttes mère de 1 μ L. Les doigts de liquides sont formés par LDEP le long de paires d'électrodes coplanaires ou, plus surprenant, le long d'électrodes seules. Les propriétés électriques (constante diélectrique, conductivité) et mécaniques (densité, viscosité, tension de surface) de la colle sont significativement éloignées par rapport aux liquides usuels, aqueux, déplacés par EWOD ou LDEP, comme l'EDI. Le comportement de la colle vis-à-vis du champ électrique est ainsi différent de celui l'EDI lors de l'actionnement LDEP.

Néanmoins, la technique permet de former des réseaux de doigts fluidiques en actionnant individuellement les pistes LDEP. Sur la Fig. 2 (de l'article n°5, p.7), la géométrie formée, après réticulation de la colle, représente un moule PDMS. Par la suite, ce moule peut servir, par exemple, à la fabrication de puces microfluidique en PDMS pour la formation de gouttes aqueuses dans une phase d'huile à une jonction T. Cet exemple est illustré sur la Fig. 3 (de l'article n°5, p.11).

Une application, un peu plus complexe, se base sur le design 12 comportant de longues électrodes coplanaires (2 cm) pour former de longs canaux fluidiques. En suivant le même protocole, les structures en colle UV sont exploitées pour reproduire des valves fluidiques de type « Quake » en PDMS [Unger 2000]. Ce type de valve requière deux séries de canaux dans deux directions perpendiculaires entre elles sur des plans différents par rapport à l'axe z . Une fine membrane de PDMS (quelques dizaines de μ m) sépare deux canaux perpendiculaires au niveau de leurs zones de croisement (cf. Fig. 49).

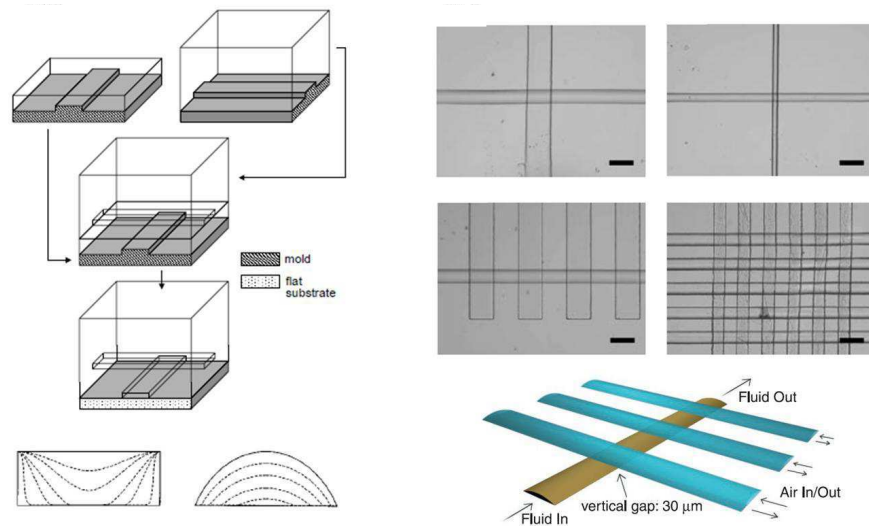


Fig. 49 : Schémas et photographies tirés de [Unger 2000] illustrant le principe de fonctionnement des valves et des pompes de type « Quake ».

La Fig. 5 (de l'article n°5, p.14) décrit le procédé de fabrication de la valve de type « Quake » et son fonctionnement en microfluidique continue. Cette application est particulièrement bien adaptée à cette méthode de fabrication, puisque le profil des canaux formés est hémisphérique, en accord avec la théorie électromécanique du déplacement de liquide par LDEP. La compression des canaux à section hémisphérique est ainsi facilitée. Les ratios w/h mesurés varient entre 6 et 7 et les angles de contact des canaux oscillent entre $\theta_{canal} = 32$ et 43° . Les différentes expériences menées ont permis de réaliser des canaux de largeurs variant de 15 à 200 μm .

Cette technique possède deux avantages par rapport aux techniques standards de fabrication de moule pour PDMS. Premièrement **la géométrie du moule est programmable**. Le design D12 est composé d'une vingtaine d'électrodes, qui sont actionnées indépendamment l'une de l'autre. Il est ainsi possible de construire un **grand nombre de géométries distinctes sur une même plateforme générique**. Deuxièmement, **la plateforme de microfluidique digitale est réutilisable**. La colle peut être retirée facilement après 1 minute d'immersion dans un bain d'acétone.

La totalité de cet article est visible à l'adresse suivante :

<http://link.springer.com/article/10.1007/s10404-013-1256-z>

Microfluid. Nanofluid.
DOI 10.1007/s10404-013-1256-z

RESEARCH PAPER

Programmable LDEP technology to fabricate versatile master molds for PDMS continuous-flow microfluidic applications

Raphael Renaudot · Yves Fouillet · Laurent Jalabert · Momoko Kumemura · Dominique Collard · Hiroyuki Fujita · Vincent Agache

Received: 30 May 2013 / Accepted: 19 August 2013
© European Union 2013

Abstract This paper presents an innovative versatile method aiming at rapid fabrication of a master for polydimethylsiloxane (PDMS) molding. This technology is relying on liquid dielectrophoresis electromechanical microfluidic transduction for programmable ultraviolet (UV) glue manipulation. It enables formation of the master in a tailor-made approach, avoiding the need of micromachined structures unlike in conventional methods. The principle is simple: UV glue, while in liquid phase, is actuated onto an array of electrodes patterned on a Si substrate and cured afterward by UV exposure. The silicon chip and the glue microstructures defined atop of it then play the role of a master for PDMS molding. The glue microstructures' shape is hemispherical which is of high interest for many microfluidic applications. This concept is assessed and validated with two different PDMS chip replica designs, both of them illustrating representative applications in continuous microfluidic: a *T*-junction design for inflow droplet generation and a "Quake" type

valve. Lastly, this protocol has shown to be recyclable since the UV glue microstructures once formed can be easily removed by immersion in an acetone bath, such as the chip is reset and can be reprogrammed afterward to build another glue channels geometry.

Keywords Liquid dielectrophoresis · UV glue · PDMS replica

1 Introduction

Microfluidic devices are finding increasing applications as analytical systems, tools for chemistry and biochemistry, drug screening in the pharmaceutical industry, point-of-care diagnosis, and systems for fundamental research. Conventional methods to fabricate microfluidic devices are centered on silicon or glass using photolithographic and etching techniques which have been adapted from the

3.3. Fabrication de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable

Dans cette partie, la technologie décrite dans la section précédente 3.2, est exploitée, en configuration fermée cette fois-ci, pour la fabrication de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable. De la même manière que l'étude menée en section 3.2, l'objectif est de tirer profit d'un produit capable de passer d'un état liquide à un état solide pour figer des structures à l'intérieur d'une enceinte fluide. Dans cette partie, le produit chimique en question est la paraffine. Les paraffines, ou alcanes de formule brute C_nH_{2n+2} , ont des températures de fusion au voisinage de la température de la pièce (20-25 °C). En fonction du nombre d'éléments carbonés n , il est possible d'ajuster la température de fusion de la paraffine. A titre d'exemple, la paraffine $n = 19$, appelée le nonadecane, a une température de fusion $T_{C19H40} = 32$ °C, donc est à l'état solide à la température de la pièce $T_{room} \sim 25$ °C, tandis que la paraffine $n = 16$, le cétane, a une température de fusion $T_{C16H34} = 18$ °C, donc est à l'état liquide à la température de la pièce.

Les paraffines, à l'état liquide ont généralement des propriétés électriques assez similaires aux huiles minérales ou silicones, qui sont traditionnellement utilisées en tant que fluide environnant dans les plateformes de microfluidique digitale EWOD et LDEP. A l'instar de ces plateformes, la paraffine à l'état liquide est ici utilisée en tant que fluide environnant dans les plateformes en configuration « fermée » décrites dans la section 3.1. L'objectif est alors de **déplacer, par force LDEP et/ou EWOD, un liquide de référence, de L'EDI par exemple, dans la cavité fluide remplie de paraffine liquide**. Dès lors que l'ensemble des doigts fluidiques d'EDI représente la structure désirée, **la paraffine est solidifiée en diminuant la température** de la plateforme microfluidique. Ainsi la plateforme microfluidique contient désormais un réseau de canaux et peut servir à une application LOC donnée. Le changement de température de la plateforme est assuré grâce à l'intégration d'un **module thermoélectrique**, ou module Peltier, sous le substrat en silicium de la plateforme. Le protocole est illustré sur la Fig. 50.

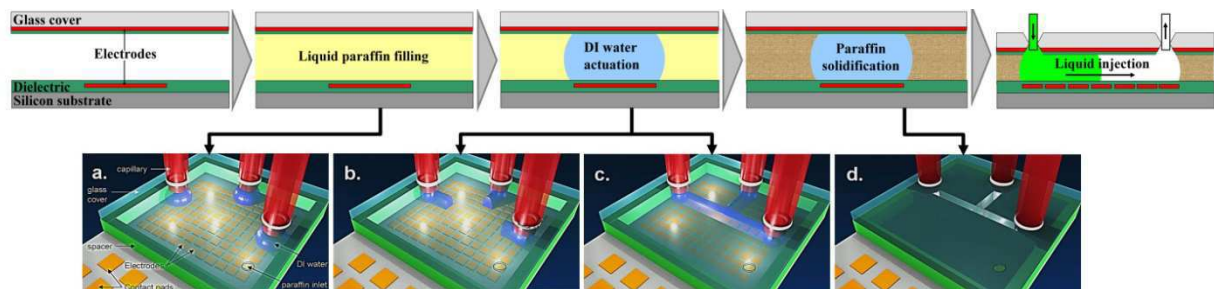


Fig. 50 : Schémas illustrant le protocole pour la fabrication de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable.

Dans l'article n° 6, « A programmable and reconfigurable microfluidic chip », soumis au journal *Lab on a Chip*, le protocole décrit ci-dessus a été appliqué sur plusieurs designs décrits dans la partie 3.1. L'aspect programmable et reconfigurable de la technique de fabrication de puces microfluidiques est démontré tout au long de l'article. Dans la Fig. 2 (de l'article n°6, p. 3), les avancées d'EDI dans la cavité remplie de paraffine liquide sont mises en évidence. Pour maintenir la paraffine à l'état liquide, la température de la plateforme microfluidique est fixée à $T_c = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le design en question est composé d'une matrice de 35 électrodes carrées de $400\text{ }\mu\text{m}$ de côté. Grâce aux forces électromécaniques, l'EDI est actionnée, pas à pas, d'une électrode à l'autre, avec des signaux électriques d'amplitudes V comprises entre $V = 50\text{ V}_{pp}$ et $V = 150\text{ V}_{pp}$ à une fréquence de $f = 50\text{ kHz}$. Sur les deux géométries différentes proposées, les interfaces entre l'EDI et la paraffine liquide suivent précisément les contours latéraux des électrodes. Ceci permet de créer des géométries relativement complexes, comportant des piliers, des canaux à angles droits, des jonctions T...

Ces deux géométries, délimitées par les interfaces liquide-liquide entre la paraffine et l'EDI, sont figées en diminuant la température de la plateforme : de $+45^{\circ}\text{C}$ à -40°C (Fig. 3 de l'article n°6, p. 4). Dès que la paraffine environnante est entièrement solidifiée, les électrodes peuvent être remises à la masse. Deux puces microfluidiques avec deux géométries de canaux distinctes sont ainsi construites. Les canaux ont des largeurs de $400\text{ }\mu\text{m}$ (correspondant à la largeur des électrodes carrées) et une hauteur de $33\text{ }\mu\text{m}$ (correspondant à l'épaisseur du mur d'Ordyl, espaceur entre le substrat en silicium et le capot en verre). Les Fig. 2 et 3 (de l'article n°6) démontrent le caractère programmable du concept. A partir d'un même design générique, deux puces microfluidiques différentes ont été fabriquées. Cet attribut est plus largement développé dans la section *An overview of some chips examples* et la Fig. 4 (de l'article n°6, pp. 4-5), puisque plusieurs géométries de canaux sont illustrées avec des designs génériques supplémentaires.

Les différentes séries d'expériences ont montré qu'il est possible de former des canaux avec des largeurs comprises entre $50\text{ }\mu\text{m}$ et 1 mm , couplées avec des hauteurs comprises entre 33 et $110\text{ }\mu\text{m}$. Les rapports largeur/hauteur minimum et maximum obtenus sont 1.5 et 30. Les visualisations MEB des empreintes des canaux montrent une rugosité acceptable ($5\text{ }\mu\text{m}$ pour une largeur de canal de $800\text{ }\mu\text{m}$) sur les flancs latéraux.

Afin de valider le concept de microfluidique programmable et reconfigurable, imaginé dans cet article, des expériences en microfluidique continue sont effectuées. Des tubes Tygons sont connectés par une extrémité aux réservoirs d'entrée/sortie des puces microfluidiques et par l'autre extrémité à un contrôleur en pression. La Fig. 6 (de l'article n°6, p. 6) met en évidence deux expériences en microfluidique continue utilisant les plateformes microfluidiques avec les canaux en paraffine. La première géométrie de canaux permet la formation de gouttes d'une phase aqueuse dans une phase huileuse à une jonction T. La seconde géométrie de canaux a permis la réalisation d'une enceinte fluide, exploitée pour le confinement d'*Escherichia Coli* par DEP+ (diélectrophorèse positive) au

niveau des zones de maximum de champ électriques Les électrodes qui ont servi à contrôler les interfaces entre l'EDI et la paraffine liquide ont été réutilisées par la suite.

Dans la dernière partie de cet article, *Programmable and reconfigurable aspects* (p. 6), les deux avantages de cette méthode de fabrication de puces microfluidiques sont discutés. Grâce **au caractère réversible des transitions liquide-solide** par modification de la température de la paraffine, plusieurs exemples démontrent **la reconfigurabilité du concept**. Sur les Fig. 4.b (de l'article n°6, p. 5) et Fig. 6.a (de l'article n°6, p. 6), les puces microfluidiques ont subi plusieurs cycles de température illustrant les modifications de la géométrie sur une même plateforme microfluidique.

La totalité de cet article est visible à l'adresse suivante :

<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/lc/c3lc50850a#!divAbstract>

Lab on a Chip

RSC Publishing

PAPER

View Article Online
View Journal | View Issue

A programmable and reconfigurable microfluidic chip†

Cite this: *Lab Chip*, 2013, 13, 4517

Raphael Renaudot,^a Vincent Agache,^{*a} Yves Fouillet,^a Guillaume Laffite,^a Emilie Bisceglia,^a Laurent Jalabert,^b Momoko Kumemura,^{bc} Dominique Collard^b and Hiroyuki Fujita^c

Received 17th July 2013,
Accepted 13th September 2013

DOI: 10.1039/c3lc50850a

www.rsc.org/loc

This article reports an original concept enabling the rapid fabrication of continuous-flow microfluidic chips with a programmable and reconfigurable geometry. The concept is based on a digital microfluidic platform featuring an array of individually addressable electrodes. A selection of electrodes is switched on sequentially to create a de-ionized (DI) water finger specific pattern, while the surrounding medium consists of liquid-phase paraffin. The water displacement is induced by both electrowetting on dielectric and liquid dielectrophoresis phenomena. Once the targeted DI water pattern is obtained, the chip temperature is lowered by turning on an integrated thermoelectric cooler, forming channel structures made of solidified paraffin with edges delimited by the DI water pattern. As a result, the chip can be used afterwards to conduct in-flow continuous microfluidic experiments. This process is resettable and reversible by heating up the chip to melt the paraffin and reconfigure the microchannel design on demand, offering the advantages of cost, adaptability, and robustness. This paper reports experimental results describing the overall concept, which is illustrated with typical and basic fluidic geometries.

Introduction

Since the emergence of microfluidics, the Continuous-Flow Microfluidic (CMF) technique is considered to be powerful in various applications (biology, medicine, cosmetics, etc.).^{1–4} The continuous flow manipulation of liquids through microfabricated channels is a particularly attractive simple and high throughput tool for performing many biochemical reactions and fluidic functions, such as the formation of monodisperse droplets,^{5,6} chemical separation,⁷ liquid-liquid extraction⁸ and micromixing.⁹ Channel-based microfluidics have been used successfully in numerous applications with more or less complex geometries and sometimes embedded *in situ* sensors and transducers.^{10–13} However each application

Finally, the microfluidic component is often a disposable part, so much so that new chips are generally required to perform several tests, and sometimes need to be produced through another batch process. After the initial tests, the design is refined, making the overall process cycle expensive and time consuming.

This study presents a new approach for the fabrication of CMF chips which overcomes the drawbacks mentioned above. The concept takes advantage of ElectroWetting On Dielectric (EWOD) and Liquid DiElectroPhoresis (LDEP) techniques, both of which originate from digital microfluidics (DMF), to form channel structures made of solidified paraffin.

EWOD or LDEP transductions are known to precisely handle fluid-fluid interfaces on surfaces through electrocapillary

3.4. Conclusion

Dans ce chapitre, les objectifs principaux de la thèse ont été traités à travers deux articles scientifiques, parus dans la littérature.

Tout d'abord, dans la première partie, la méthode de fabrication des plateformes microfluidiques couplant les effets LDEP et EWOD a été exposée. Plus d'une quinzaine de designs a été conçue afin d'adresser un maximum de configurations et d'applications. Les procédés de fabrication et le dimensionnement des géométries des électrodes ont été choisis en accord avec les résultats théoriques et expérimentaux obtenus dans le chapitre 2. Deux types de plateformes microfluidiques différents ont été développés : les plateformes en configuration « ouverte » dédiées à la réalisation de moules à géométrie programmable et réutilisable pour la fabrication de puces en PDMS, et les plateformes en configuration « fermée » destinées à la réalisation de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable pour des applications en microfluidique continue.

Dans la seconde partie de ce chapitre, le concept de géométrie programmable et reconfigurable a été ensuite abordé en fabriquant des moules pour la réalisation de puces en PDMS. Les résultats de cette étude prometteuse, illustrés dans l'article n°5, ont montré qu'il est possible d'obtenir des géométries de canaux assez complexes, comme des jonctions en « T » avec une restriction géométrique ou des valves de type « Quake ». A l'heure actuelle, la méthode n'est pas encore optimisée, et les comportements de liquides atypiques, tels que les colles, à l'échelle microscopique, lors d'un actionnement LDEP, ne sont pas entièrement expliqués. Néanmoins, en contraste avec les techniques de microfabrication standards de moules PDMS, la présente méthode a permis de produire un grand nombre de géométries différentes à partir d'une seule plateforme microfluidique digitale générique.

Enfin, dans la troisième partie, les résultats les plus aboutis de ce manuscrit de thèse ont été exposés. Sur un panel représentatif de différents designs, les performances du concept de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable, ont été montrées dans l'article n°6. En particulier, il a été démontré que la méthode proposée, utilisant judicieusement les effets EWOD et LDEP, donne lieu à la fabrication d'un grand nombre de puces microfluidiques, comportant des géométries de canaux complexes et variées, à partir de plateformes digitales génériques. De plus, la géométrie des canaux a pu être modifiée sur demande, grâce au caractère réversible des transitions solide-liquide de la paraffine. A notre connaissance, le concept de géométrie programmable et reconfigurable proposé dans cette partie, est l'un des plus performants reportés dans la littérature.

3.5. Références

- [**Belloy 2000**] E. Belloy, S. Thurre, E. Walckiers, A. Sayah, M. A. M. Gijs, “The introduction of powder blasting for sensor and microsystem applications”, *Sensors and Actuators A*, 2000, 84, 330-337.
- [**Delattre 2012**] C. Delattre, C. P. Allier, Y. Fouillet, D. Jary, F. Bottausci, D. Bouvier, G. Delapierre, M. Quinault, A. Rival, L. Davoust, C. Peponnet, “Macro to microfluidics system for biological environmental monitoring”, *Biosensors and Bioelectronics*, 2012, 36, 230-235.
- [**Fouillet 2008**] Y. Fouillet, D. Jary, C. Chabrol, P. Claustre, C. Peponnet, “Digital microfluidic design and optimization of classic and new fluidic functions for lab on a chip systems” *Microfluidics Nanofluidics*, 2008, 4, 159-165.
- [**Malk 2011**] R. Malk, Y. Fouillet, L. Davoust, “Rotating flow within a droplet actuated with AC EWOD”, *Sensors and Actuators B*, 2011, 154, 191-198.
- [**Unger 2000**] M. A. Unger, H. P. Chou, T. Thorsen, A. Scherer, S. R. Quake, "Monolithic microfabricated valves and pumps by multilayer soft lithography", *Science*, 2000, 288, 113-116.

Site Internet:

[@9] www.anteryon.com

4. Chapitre 4 : Perspectives

Ce chapitre présente les perspectives à court terme associées à cette thèse, susceptibles d'apporter des améliorations majeures ou de nouvelles applications qui sont dans la continuité des travaux reportés dans les chapitres 2 et 3.

La première perspective concerne le domaine d'application des puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable (partie 3.3). Une réflexion sur la simplification de la technologie de la plateforme microfluidique est engagée. L'objectif consiste à produire une technologie à bas coût sur support souple en s'affranchissant des procédés et des équipements de type salle blanche.

La seconde perspective repose sur les résultats obtenus dans la partie 2.3, traitant de la fonctionnalisation de surface par LDEP. Un des futurs challenges consiste à développer des technologies intégrant les pistes LDEP sur des structures résonantes de type MEMS/NEMS. L'objectif final est de réaliser un protocole complet composé de l'étape de fonctionnalisation par LDEP, suivie de la détection en continue d'analytes biologiques sur ces structures. Ces deux points ont été partiellement traités, et ne présentent pas toujours des composants aboutis et matures. Ils font néanmoins partie intégrante de ce manuscrit et les investigations seront poursuivies au maximum avant la fin du contrat de thèse.

4.1. Puces à géométrie programmable et reconfigurable sur support souple

Dans la partie 3.2, des puces à géométrie programmable et reconfigurable ont été fabriquées avec succès utilisant une technologie nécessitant un substrat en silicium et un capot en verre. Bien que ces puces soient à géométrie programmable et réutilisable, ce qui leur confère un coût composant intéressant par rapport aux puces microfluidiques standards « one-shot », l'objectif est ici de produire le même type de puces, possédant le même cahier des charges, en utilisant une technologie à bas coût. La piste suivie pour atteindre ce but s'appuie sur des technologies en support souple et des techniques de microfabrication à bas coût, exploitables en dehors des salles blanches.

4.1.1. Enjeux et objectifs

La partie 3.3 de ce manuscrit décrit un mode de réalisation de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable en s'appuyant sur les technologies EWOD et LDEP. Les plateformes de microfluidique digitale en question sont composées d'un substrat en silicium, d'un espaceur en Ordyl et d'un capot en verre, soit des matériaux nobles, généralement utilisés dans la microélectronique. Le procédé global de fabrication, décrit dans l'annexe A2, comporte une quarantaine d'étapes de fabrication de type salle blanche, ce qui engendre un temps de fabrication assez long (une à plusieurs semaines) et un coût du composant assez onéreux (bien qu'il soit générique et réutilisable).

L'objectif est de développer une technologie similaire en termes de performances et de cahier des charges **en s'affranchissant des étapes de fabrication de type salle blanche** ou du moins les étapes complexes, telles que les photolithographies et les gravures. Il est aussi question d'utiliser **des substrats souples comme des feuillets de Kapton** [12], en tant que substrat inférieur (base de la plateforme microfluidique) et supérieur (capot de la plateforme microfluidique). Les technologies à bas coût et souples en microfluidique connaissent un essor grandissant actuellement. La Fig. 51 illustre, à titre d'exemple, de récents travaux concernant l'utilisation des substrats souples dans le domaine de la microélectronique et de la microfluidique. La Fig. 51a montre un patch, étirable et compressible, qui est apposé sur la peau d'une personne [Kim 2011]. Le patch comporte un circuit imprimé qui représente plusieurs capteurs (antenne, capteur de température, capteur électrocardiogramme, etc.). Le Professeur S. K. Fan et ses collègues ont développé, de leur côté, une technologie EWOD sur support souple afin de relier deux modules microfluidiques [Fan 2011] (cf. Fig. 51b). Dans la Fig. 51c, la technologie développée autour de l'effet EWOD est ici exploitée comme un système récupérateur

d'énergie [Krupenkin 2011]. L'empilement technologique composé de supports souples, d'un réseau d'électrodes et d'un réseau de gouttes métalliques, est intégré dans la semelle d'une chaussure. L'action de « marcher » engendre des mouvements de liquides dans le système et produit un faible courant électrique aux bornes des électrodes. Dans un autre registre, la référence [Cheng 2011] reporte la fabrication d'un détecteur et d'un transmetteur radiofréquence en polymère souple et étirable intégrant des réseaux de canaux microfluidiques remplis d'un liquide métallique sur plusieurs niveaux (cf. Fig. 51d).

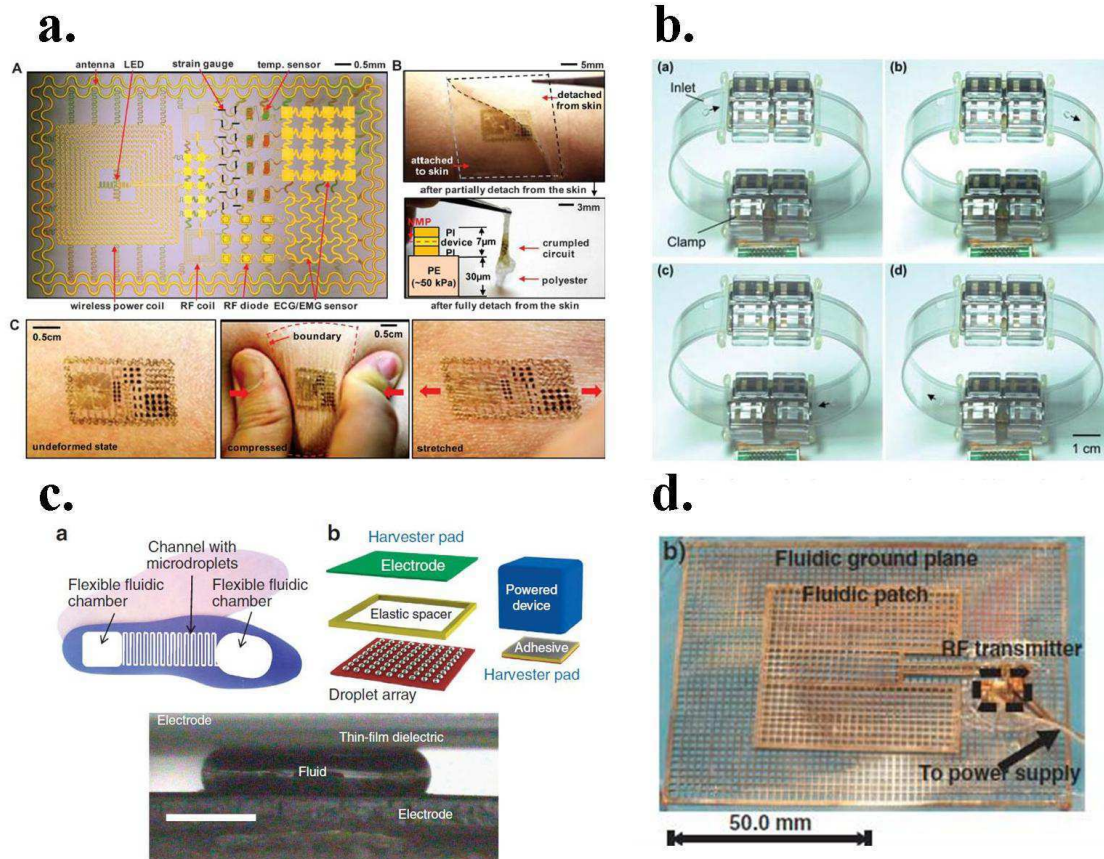


Fig. 51 : a&b&c&d. Schémas et photographies illustrant des systèmes et des applications récents et emblématiques des domaines de la microélectronique et de la microfluidique sur supports souples.

En s'inspirant des technologies récentes reportées dans la littérature, **un empilement technologique à bas coût**, reposant sur des substrats souples et des techniques de fabrication simples et originales, est proposé dans la section suivante 4.1.2. Les plateformes microfluidiques développées sont conçues pour le concept de microfluidique à géométrie programmable et reconfigurable, mais peut aussi servir pour des applications classiques de réalisation de protocoles biochimiques sur puce, utilisant les effets EWOD et LDEP.

4.1.2. Fabrication des composants

La fabrication des composants s'appuie largement sur un procédé d'impression à jet d'encre conductrices. Les électrodes EWOD et LDEP sont **imprimées sur le substrat en Kapton** en utilisant **une imprimante** (Dimatix DMP 2800 [11]) à **jets d'encre conductrices** (Sun Chemical [12]) **composées de nanoparticules de cuivre** (cf. Fig. 52a). L'éjection des gouttes d'encre au niveau de la tête d'impression est assurée par un actionnement piézoélectrique (cf. Fig. 52b). Ce procédé de fabrication de circuit imprimé dans la microélectronique est utilisé au sein du CEA-LETI dans le département DCOS (Département Composant Silicium). La Fig. 52c montre la fabrication d'une jauge Pirani, utilisant le procédé d'impression d'électrodes [Sette 2013]. Les gouttes d'encre conductrices sont déposées sur un feuillet de Kapton, puis le substrat subit un recuit à 400°C pour optimiser le passage des électrons dans le matériau.

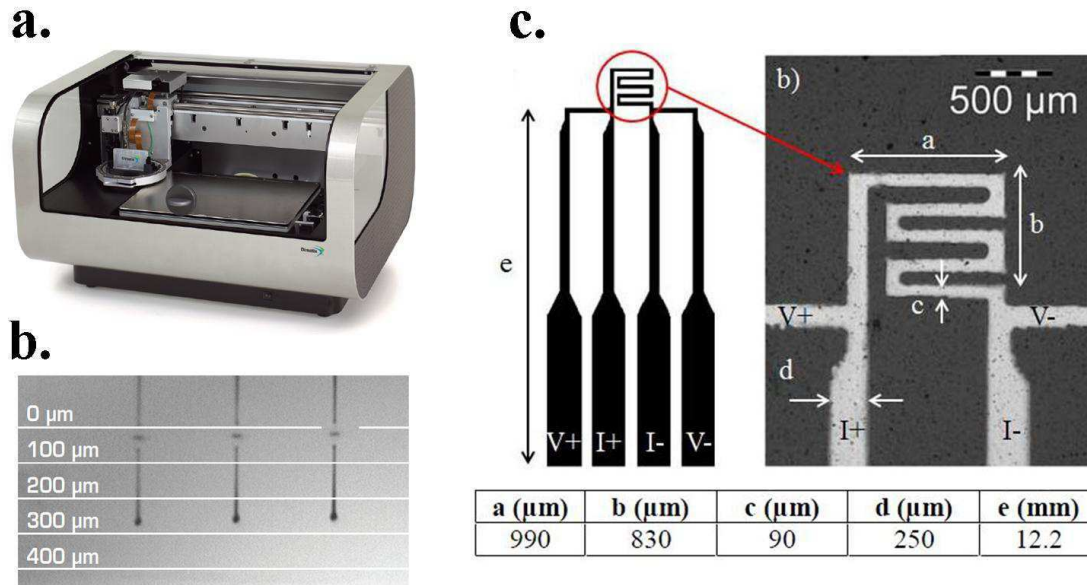


Fig. 52 : *a. Photographie illustrant l'imprimante à jet d'encre conductrices [11]. b. Photographie illustrant l'éjection des microgouttes de la tête d'impression par actionnement piézoélectrique. c. Schéma et photographie d'une jauge Pirani réalisé par impression [Sette 2013].*

Le même protocole a été suivi pour fabriquer des réseaux d'électrodes similaires à ceux décrits dans la partie 3.1. Un réseau d'électrodes carrées et un réseau d'électrodes représentatives de fonctions fluidiques de base ont été imprimés sur des feuillets de Kapton de 75 µm. Le Kapton est un polyimide diélectrique souple, particulièrement adapté pour l'application grâce à ses propriétés électriques et thermiques. La Fig. 53 illustre les différents motifs implémentés et leurs aspects à l'échelle microscopique. L'agencement du réseau d'électrodes est totalement identique aux plateformes microfluidiques utilisées avec des substrats en silicium et en verre. Les puces ont les mêmes dimensions (2.2 x 2.2 cm²) et elles sont composées des électrodes EWOD et LDEP, des électrodes

réservoirs, des électrodes carrées de reprise de contact pour l'électronique et de l'électrode de reprise de contact électrique du capot.

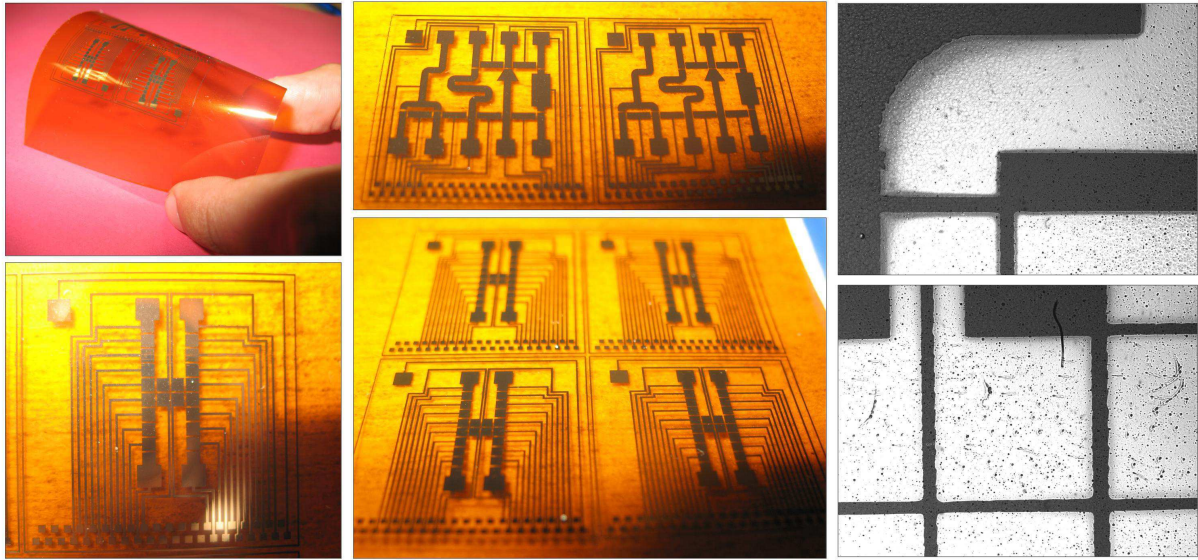


Fig. 53 : Photographies illustrant les réseaux d'électrodes EWOD et LDEP réalisés avec la méthode d'impression d'encre conductrice sur des feuillets de Kapton.

Par la suite, les dépôts d'encre conductrice sont recouverts par un dépôt de SiOC de 1 μm . L'espaceur est ici une structure « Gene Frame », (produit commercial utilisé dans les protocoles biologiques), qui permet de fabriquer une enceinte fluide étanche de 100 μm de hauteur. Enfin un capot de Kapton, préalablement troué et sur lequel a été déposé une couche d'ITO de 140 nm et une couche de SiOC de 100 nm, est apposé sur les murs du « Gene frame ». L'empilement technologique et la vue schématique de la plateforme microfluidique à bas coût sont représentés respectivement sur la Fig. 54a et 54b.

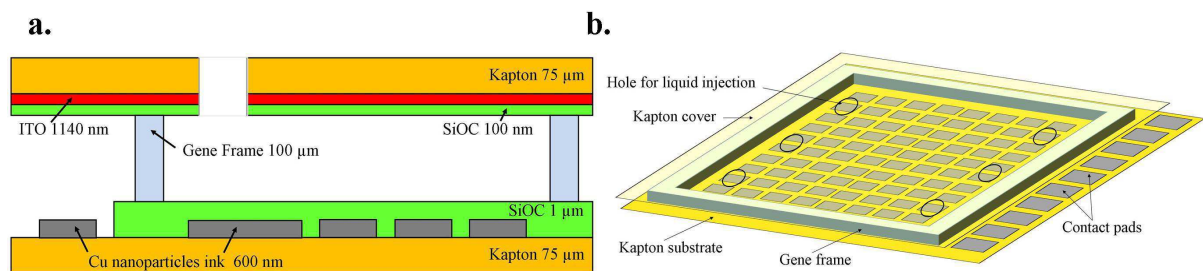


Fig. 54 : a&b. Schémas illustrant l'empilement de la technologie à bas coût sur support souple.

Cette technologie nécessite l'utilisation de « seulement » trois étapes de fabrication de salle blanche, à savoir des dépôts « pleine plaque » de SiOC (deux fois) et d'ITO. Au cours de la fabrication, il n'y pas d'étape de photolithographie ou de gravure, ce qui simplifie fortement le procédé de fabrication global.

On compte ici cinq étapes de fabrication, contre une quarantaine avec les substrats en silicium et en verre.

A ce stade, la fabrication de ces plateformes à bas coût est en cours.

4.2. Fonctionnalisation de MEMS/NEMS utilisant la LDEP

4.2.1. Enjeux et objectifs

Dans la partie 2.3, il est démontré que des spots circulaires de polymères PEI peuvent être déposés, localement et de façon précise sur une surface, après l'évaporation complète de microgouttes, créées par LDEP, à partir d'une solution aqueuse contenant le polymère. Cette méthode de fonctionnalisation a été validée avec un protocole de piégeage de spores BSS sur les spots circulaires de PEI. Dans cette étude, le diamètre des spots varie de 25 jusqu' à 100 μm . Cette taille dépend intrinsèquement de la largeur des électrodes LDEP et du gap les séparant.

Dans cette étude, l'application finale visée est la fonctionnalisation de MEMS/NEMS. En effet, la formation contrôlée de gouttes de petites tailles à un endroit donné revêt un certain intérêt lorsque l'on souhaite par exemple fonctionnaliser une zone précise de la surface du résonateur par un dépôt de polymère. Cette fonctionnalisation est particulièrement intéressante pour les capteurs MEMS qui nécessitent des dépôts de plus en plus localisés pour augmenter leur sensibilité. A titre d'exemple, il peut s'agir de l'extrémité libérée d'un cantilever (cf. Fig. 55b), ou des quatre zones de maximum d'amplitude de vibration d'un résonateur à mode de lamé de type plaque carrée (cf. Fig. 55a).

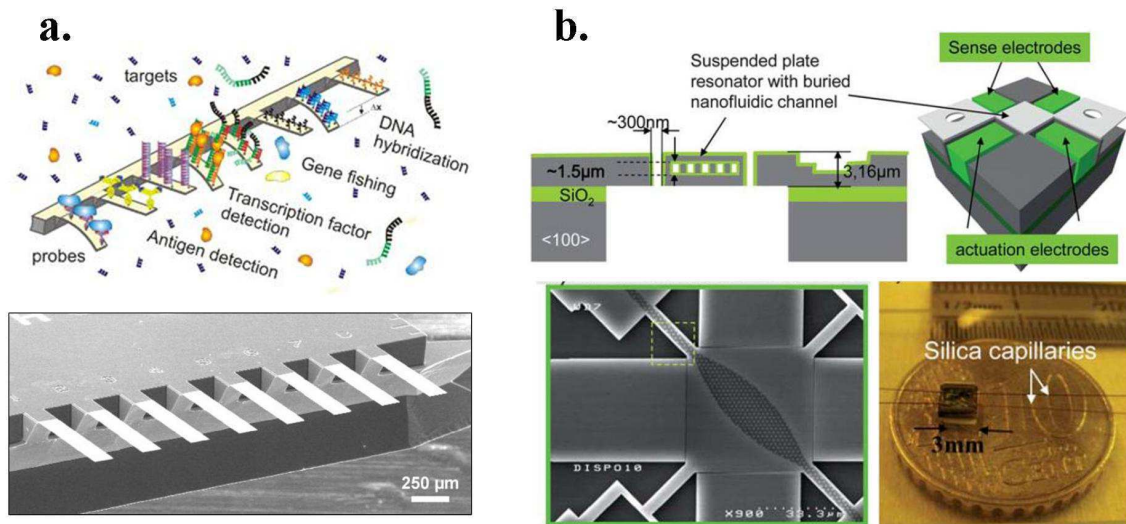


Fig. 55 : *a. Schéma et photographie illustrant un réseau de cantilevers [13]. b. Schémas et photographies illustrant un résonateur à mode de Lamé de type plaque carrée [Agache 2011].*

Les techniques actuelles de fonctionnalisation de surface sont souvent limitées en termes de performances (dosage du volume, types de solutions, localisation et alignement des gouttes). Par exemple, la fonctionnalisation par électrospray consiste à former un nuage de fines gouttelettes au

niveau de l'extrémité d'un fin capillaire porté à un potentiel élevé (cf. Fig. 56b). La limitation principale de cette méthode réside dans la difficulté à contrôler avec précision la localisation des gouttes. Le robot-« spotter » permet de déposer des gouttes de liquide à grande vitesse sur une surface (cf. Fig. 56a). Cependant, les performances de l'équipement sont limitées lorsque les viscosités des liquides sont élevées. Le tableau 5 récapitule les principales propriétés des deux méthodes de fonctionnalisation citées.

Tableau 5 : Principales caractéristiques des méthodes de fonctionnalisation par « electrospray » et par « spotting ».

Méthode de Dépôt	« Electrospray »	« Spotting »
Volume minimum	30 fL	10 pL
Types de solutions	Eau, solutions diluées, polymères, colorants	Particules, polymères, solutions biologiques
Surface de dépôt	Grande (>1 cm ²)	Grande (>10cm ²)
Taux de dépôt	10 ² gouttes/s	10 ³ gouttes/s
Avantages	Gouttes de petite taille	simple, bon marché
Inconvénients	Alignement/localisation des gouttes	Alignement/localisation et volume des gouttes, limités par la viscosité

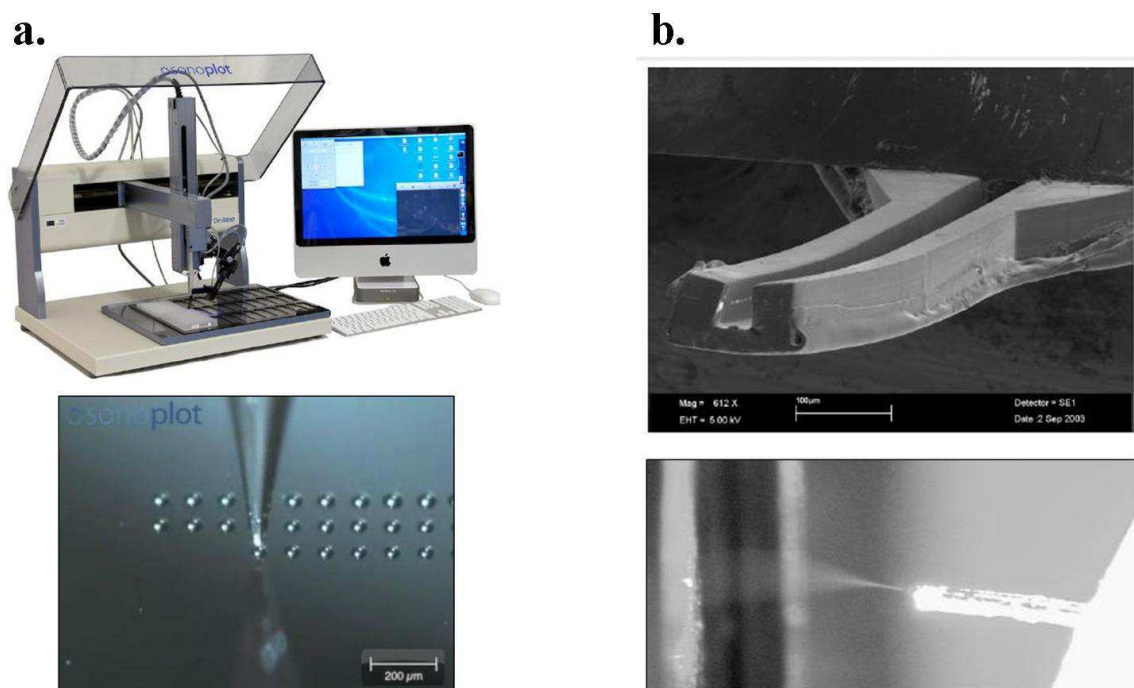


Fig. 56 : a. Photographies illustrant le système et le principe de fonctionnalisation par robot « spotter » [14].
b. Photographies illustrant le système et le principe de fonctionnalisation par « electrospray » [Svedberg 2004].

A la suite de la preuve de concept exposée dans la partie 2.3 et dans l'article n°4 publié dans *RSC advances*, « Alternative method for local surface functionalization using liquid dielectrophoresis : an application with polyethyleneimine polymer for bacteria trapping onto a surface », nous proposons de

développer une technologie intégrant les pistes LDEP sur un réseau de cantilevers à très faible taille caractéristique (largeur du cantilever de l'ordre du micromètre). Ces dispositifs ont pour but à terme d'être employés pour effectuer, dans un premier temps, le protocole de fonctionnalisation de surface des cantilevers, et dans un deuxième temps, la détection en fréquence des analytes biologiques capturés sur les zones fonctionnalisées.

Afin de mener ce projet, deux volets, constituant deux verrous technologiques à l'heure actuelle, sont menés en parallèle.

- Le premier volet s'intéresse à l'étude de l'actionnement LDEP avec des électrodes de très faible largeur, inférieure au micron. Il est indispensable de pouvoir déplacer des doigts de liquides de largeur égale ou légèrement inférieure aux largeurs des cantilevers, pour adresser les protocoles de fonctionnalisation sur les MEMS de petite taille caractéristique ($< \mu\text{m}$). La plupart des études dans la littérature reporte des largeurs d'électrodes assez élevées pour l'actionnement LDEP (typiquement supérieures à $w = 10 \mu\text{m}$). Les largeurs et les gaps inter-électrodes sont limités par les résolutions des équipements de photolithographie standards couplées aux surgravures latérales des procédés de gravure (que cela soit gravure chimique ou gravure RIE). Pour contourner ces limitations, l'objectif est de développer une technologie LDEP en utilisant **des pistes en polysilicium fortement dopé** ($3.10^{20}.\text{cm}^{-3}$), en remplacement des métaux classiques Al, Cu ou Au, généralement utilisés. L'intégration de polysilicium permet d'obtenir des pistes LDEP de largeur de 300 nm au minimum espacées entre elles de 200 nm. Le premier volet de cette étude porte sur la conception, la fabrication et les tests électriques et fluidiques de **ces structures LDEP à très faible dimensions**. À notre connaissance, cette configuration n'a pour le moment jamais été testée avec de si faibles dimensions.
- Le second volet porte sur **l'implémentation de pistes LDEP sur des structures cantilevers**. L'objectif est ici de concevoir, fabriquer et tester cette technologie avec des dimensions de pistes classiques de quelques microns à plusieurs dizaine de microns. Cette étude est indispensable pour valider le concept global de la fonctionnalisation de MEMS/NEMS par LDEP.

4.2.2. Fabrication des composants

4.2.2.1. La LDEP en dimension submicronique

Un lot de fabrication salle blanche a été lancé comportant des motifs LDEP de dimensions submicroniques. La technologie est similaire à celle employée pour la fabrication des puces LDEP standards décrite dans le chapitre 2. Sur un substrat en silicium standard recouvert d'une couche de SiO₂ de 1 µm d'épaisseur, une couche de polysilicium fortement dopé (3E20/cm³) de 50 nm d'épaisseur est déposée. Des pistes LDEP de largeur variant de 300 nm à 2 µm avec des gaps inter-électrodes de 300 nm à 4 µm sont obtenues avec des techniques standards de photolithographie DUV et de gravure RIE. Les électrodes sont ensuite recouvertes par un empilement de couches diélectriques, composé de 100 nm de SiN et de 100 nm de SiOC. Cet empilement diélectrique est identique à l'empilement utilisé lors des protocoles de fonctionnalisation de surface avec du PEI par LDEP dans la partie 2.3. Les couches diélectriques sont localement gravées au niveau des zones des plots de contact électrique en polysilicium. Enfin, un dépôt d'AlSi (mélange d'Al et de Si) de 400 nm d'épaisseur est effectué au dessus des plots en polysilicium pour optimiser les connexions électriques entre les plugs d'Au relié à l'électronique et les pistes LDEP. La Fig. 57a illustre l'empilement technologique et le détail du procédé global est disponible en annexe A3.

Les puces LDEP ont pour dimensions 2,2 x 2,2 cm². Plus de 80 designs sont présents sur chaque puce (cf. Fig. 57b). Concernant les différents motifs implémentés, les largeurs des électrodes varient de 300 nm à 2 µm les gaps inter-électrodes de 200 nm à 4 µm. Un motif est désigné par les paramètres w et g , désignant respectivement la largeur et le gap. Les motifs "classiques", comportant des structures « bump » semi-circulaires pour la formation de gouttes, constituent la majorité des motifs déposés sur les puces (cf. Fig. 57c). Le tableau suivant synthétise les couples (w ; g) disponibles sur les puces LDEP en question.

Tableau 6 : Caractéristiques des géométries (la largeur des électrodes w et la distance inter-électrode g) des designs classiques avec structures « bump ».

$g \setminus w$	300 nm	400 nm	500 nm	700 nm	1 µm	2 µm
300 nm	x		x	x		
400 nm		x			x	
500 nm	x		x	x		x
700 nm				x	x	
800 nm		x				
1 µm			x	x	x	x
2 µm					x	x
4 µm						x

De plus, des motifs plus originaux ont aussi été conçus. Pour les Fig. 57f&g, ces designs correspondent à des géométries de MEMS/NEMS à plaques carrées et circulaires [Agache 2011, Blanco-Gomez 2012]. Les structures « bump » sont placées aux zones de maximum d'amplitude selon le mode d'actionnements des MEMS/NEMS. Pour les Fig. 57d&e, les designs ne sont pas munis de structures « bump » latérales, mais de structures géométriques spécifiques au niveau de l'extrémité des pistes LDEP. Ces structures tests permettent éventuellement de déposer des quantités de liquides

uniquement au bout des pistes LDEP, correspondant par exemple, au maximum d'amplitude d'une poutre vibrante. L'annexe B3 fournit par ailleurs les designs des motifs intégrés sur ces puces.

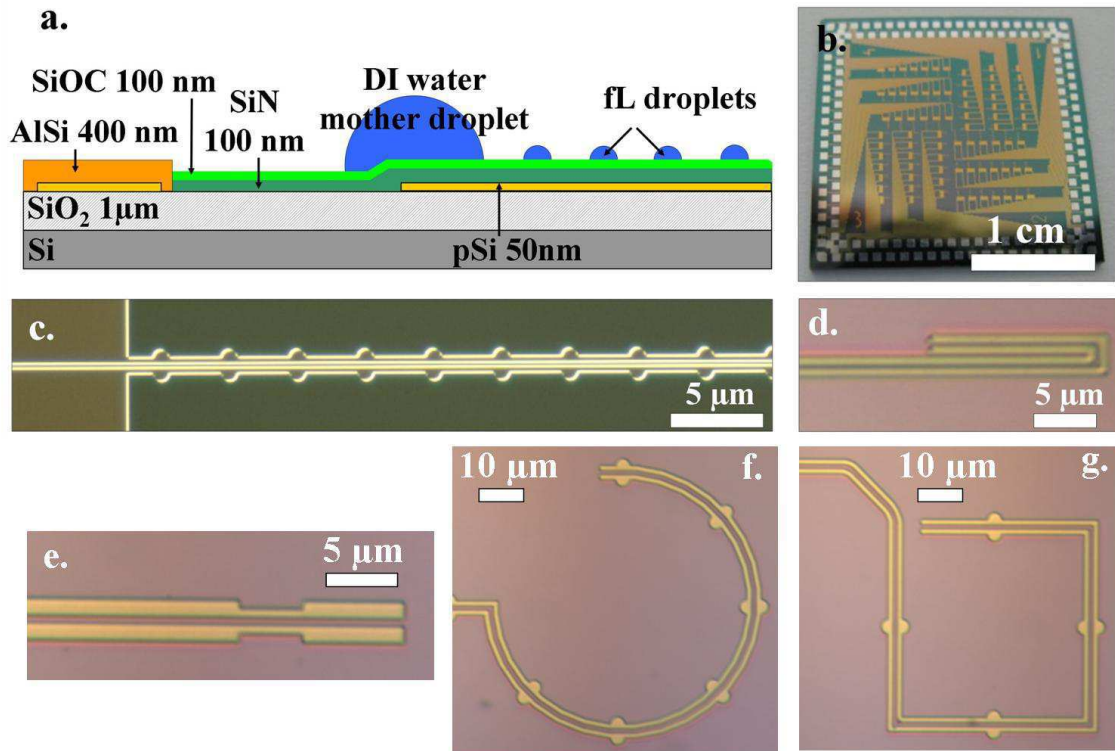


Fig. 57 : *a. Schéma illustrant l'empilement de la technologie LDEP. b. Photographie d'une puce LDEP 2,2 x 2,2 cm². c. Photographie du design LDEP classique avec les structures « bump ». d&e. Photographies des structures dotées de géométries originales à l'extrémité des pistes LDEP. f&g. Photographies des designs LDEP carrés et circulaires.*

4.2.2.2. Couplage des technologies MEMS et LDEP

Parallèlement à la technologie polysilicium fabriquée dans les salles blanches du CEA-LETI, des dispositifs couplant la technologie LDEP avec une technologie cantilever ont été fabriqués dans les salles blanches de l'Université de Tokyo. Les géométries et les dimensions des pistes LDEP sont similaires aux designs étudiés dans le chapitre 2 du manuscrit. Les électrodes coplanaires LDEP sont munies de structures « bump » latérales indispensables pour la formation d'un réseau de microgouttes sur une surface.

Comme le montre l'empilement technologie et les photos MEB de la Fig. 58, les pistes LDEP sont intégrées sur les cantilevers. A partir d'un substrat en silicium standard avec un dépôt d'oxyde thermique de SiO₂ de 1 µm d'épaisseur, une couche d'aluminium de 400 nm d'épaisseur est déposée. Les pistes coplanaires LDEP sont ensuite réalisées par photolithographie suivie d'une gravure sèche.

L'ouverture des cantilevers est effectuée en deux temps. Une première gravure profonde DRIE (deep reactive-ion etching) en face avant permet d'ouvrir des zones assez larges (environ $100\text{ }\mu\text{m} \times 1\text{ mm}$) autour des pistes LDEP. Une seconde gravure profonde en face arrière permet par la suite de libérer les résonateurs au niveau de l'extrémité des pistes métalliques LDEP. La dernière étape consiste à déposer les deux couches diélectriques SiN (100 nm) et SiOC (100 nm), nécessaires pour l'actionnement LDEP au dessus des pistes métalliques. Ces deux derniers dépôts PECVD ont été réalisés au CEA-LETI.

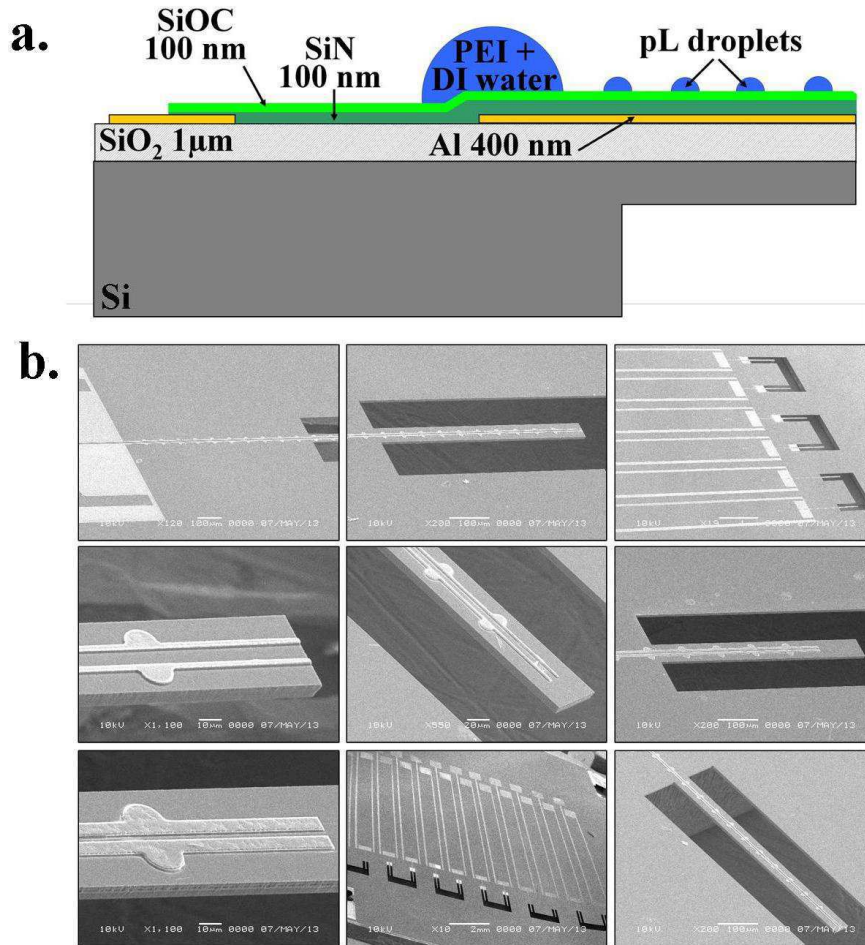


Fig. 58 : a. Schéma illustrant l'empilement de la technologie cantilever implémentant des pistes LDEP. **b.** Photographies MEB des cantilevers implémentant des pistes coplanaires LDEP.

Le tableau suivant synthétise l'ensemble des géométries et designs d'électrodes disponibles dans cette étude. Comme indiqué sur la Fig. 59a, les paramètres L , l , h , w et D , correspondent respectivement à la longueur du cantilever, la largeur du cantilever, l'épaisseur du cantilever, la largeur des électrodes LDEP et le diamètre des structures « bump » (correspondant aux diamètres des microgouttes créées par LDEP). Selon ces paramètres, les fréquences de résonance des cantilevers f_r sont estimées avec la formule [Cleland 2003] :

$$f_r \approx 0.162 \frac{h}{L^2} \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad (4.1)$$

Dans l'expression (3.1), les paramètres E et ρ représentent respectivement le module d'Young du silicium et sa masse volumique. Les fréquences sont rangées entre 20 et 50 kHz. Sur la Fig. 59b, des photographies au microscope optique des cantilevers nommés C1 et C10 sont montrées.

Tableau 7 : Caractéristiques géométriques des dix cantilevers et des 10 paires d'électrodes LDEP associées.

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
$l(\mu\text{m})$	32	35	35	32	32	42	50	53	56	45	47	51
$L(\mu\text{m})$	440	440	600	600	615	615	640	640	435	435	700	700
$h(\mu\text{m})$	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
$w(\mu\text{m})$	3	2	3.5	2.5	3.5	3.8	7	6.7	5.4	6.5	6	6.2
$D(\mu\text{m})$	25	15	22.5	18	20	28	40	40	43	31	34	38
f_r (kHz)	50	50	27	27	26	26	24	24	51	51	20	20

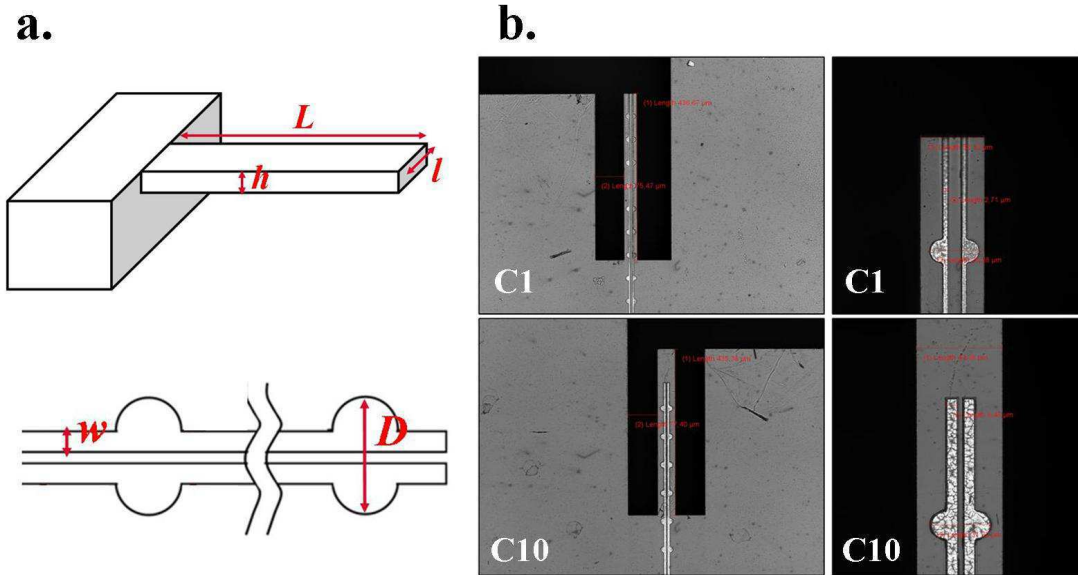


Fig. 59 : a. Schémas des cantilevers et des pistes LDEP illustrant les principaux paramètres géométriques de l'étude. b. Photographies au microscope optique des cantilevers C1 et C10 implémentant des pistes coplanaires LDEP.

4.2.3. Résultats préliminaires

4.2.3.1. La LDEP en dimension submicronique

Pour le moment, seul des actionnements avec de l'EDI ont été effectués. Il a été montré que le signal optimum pour déplacer de l'EDI sur de telles structures LDEP est caractérisé par des amplitudes de l'ordre 350 - 400 V_{pp}, et des fréquences de l'ordre 5 - 10 kHz. Cette gamme de fréquences est inférieure à la gamme utilisée pour les structures LDEP standards avec de l'EDI (50 - 100 kHz). En effet, des tests électriques expérimentaux sous pointes ont montré que plus la fréquence de travail est faible, plus le polysilicium, constituant les électrodes, est conducteur.

Théoriquement, le polysilicium déposé possède 3^e20 atomes dopants par cm³, ce qui conduit à une résistivité de surface théorique $R_{\square} = \rho_m / e = 108 \, \Omega / \text{carré}$. Cette valeur théorique est plus que satisfaisante pour l'application visée. Cependant, lorsqu'un signal oscillant est appliqué sur les pistes LDEP, l'amplitude du signal est fortement diminuée. La Fig. 60 montre l'évolution de la résistivité des pistes polysilicium LDEP et le gain en tension ε (ratio entre la valeur de tension réelle et la valeur de la tension attendue au niveau des pistes LDEP) en fonction de la fréquence du signal. Lorsque la fréquence du signal est supérieure 20 kHz, la résistivité du polysilicium est trop élevée pour délivrer une amplitude égale ou supérieure à 300 V_{pp} au niveau des pistes LDEP. Or, pour obtenir des actionnements d'EDI avec ces pistes de dimensions submicroniques, les tensions doivent être de l'ordre de 350 – 400 V_{pp}.

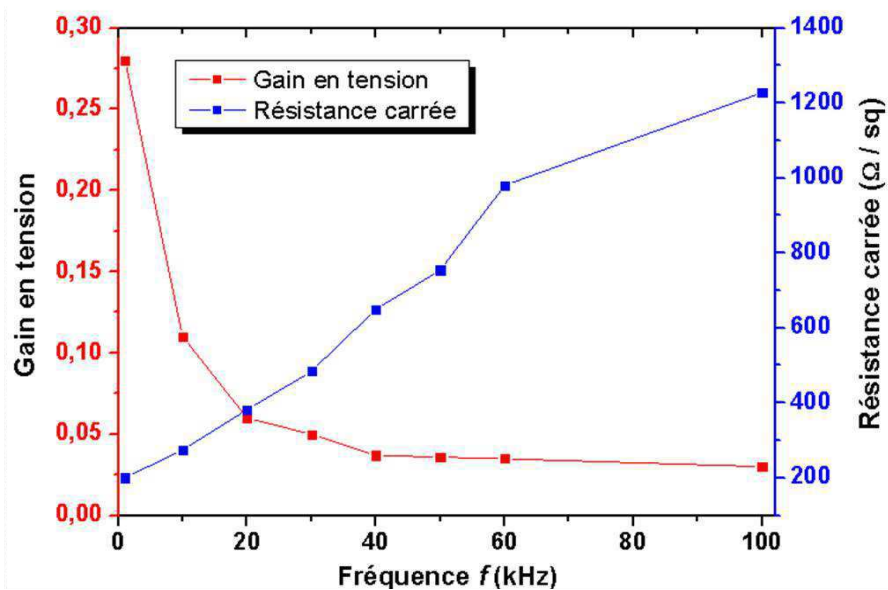


Fig. 60 : Graphique illustrant l'évolution du gain en tension et de la résistance carrée des pistes en polysilicium en fonction de la fréquence du signal électrique oscillant.

Un compromis consiste alors à travailler à basse fréquence afin d'optimiser le gain en tension tout en se plaçant au-dessus de la fréquence critique de 1 kHz pour l'EDI. Dans la suite des expériences, la fréquence de 5 kHz a donc été choisie. La dépendance en fréquence de la conductivité du polysilicium peut être expliquée par les deux points suivants:

- les joints de grains : ces défauts cristallographiques représentent une entrave au passage des électrons de conduction. Une fréquence élevée pourrait diminuer le transport des électrons à cause des vibrations du réseau.
- la faible épaisseur du polysilicium déposée (50 nm): selon la littérature, la taille caractéristique des grains est comprise entre 20 et 100 nm. L'agencement entre les grains pourrait ne pas être optimum pour permettre le passage d'un signal électrique alternatif.

Les premiers résultats obtenus sur les structures LDEP en dimensions submicroniques sont montrées sur la Fig. 61. La Fig. 61a montre l'évolution d'un actionnement LDEP d'EDI sur des pistes coplanaires classiques, de largeurs $w = 300$ nm et de gap inter-électrode $g = 300$ nm, au cours du temps. Lorsque le signal LDEP, d'amplitude $V = 400$ V_{pp} et de fréquence $f = 5$ kHz, s'interrompt, des microgouttes se forment sur la surface. Le volume des microgouttes formées est estimé aux alentours de 2 fL. En contraste avec l'échelle micrométrique, la formation de gouttes par LDEP n'est pas contrôlée à l'échelle submicronique : seulement cinq microgouttes ont été formées pour une vingtaine de paires de structures « bump ». Néanmoins, la force LDEP est assez intense, pour déplacer un doigt de liquide, possédant un diamètre de moins d'un micromètre de section, sur une distance de près d'un millimètre.

Dans la Fig. 61b, un phénomène de formation d'une goutte unique est mis en évidence. La géométrie de l'électrode, décrit dans la Fig. 57d, comprend deux pistes coplanaires qui forment un « U » à l'extrémité. Cette géométrie a été imaginée afin de former une seule goutte à l'extrémité des pistes LDEP (fonctionnalisation de l'extrémité d'un cantilever). Sur la Fig. 61b, il est démontré qu'une seule goutte peut être formée à l'extrémité des électrodes, après un premier pulse du signal LDEP. Par la suite, il est possible de contrôler le volume de la goutte formée en appliquant d'autres pulses électriques. Lorsque le signal est activé, le doigt de liquide d'EDI « alimente » la goutte précédente formée.

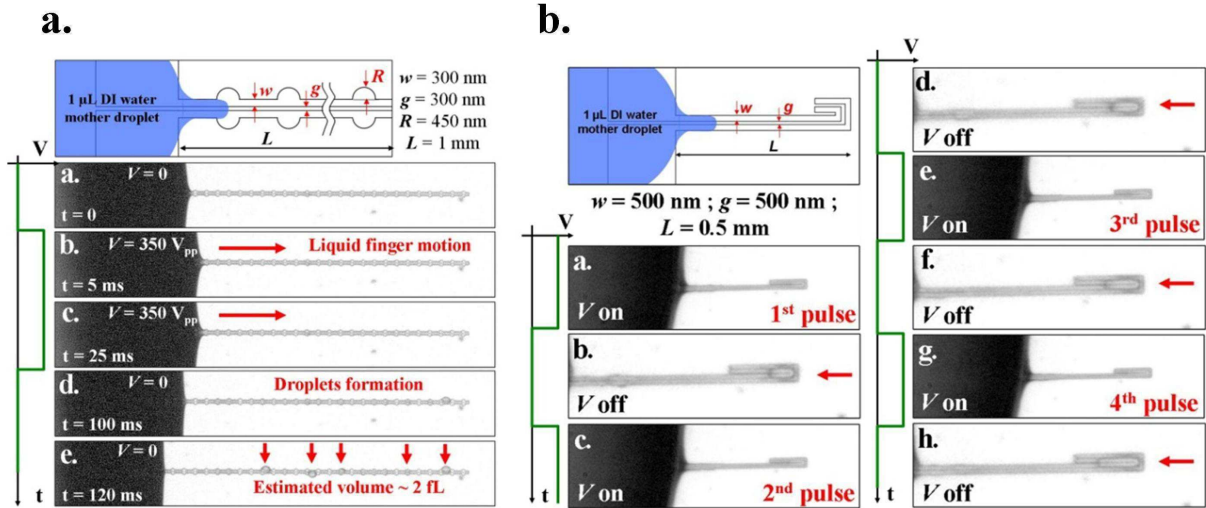


Fig. 61 : *a. Photographies optiques montrant l'évolution d'un actionnement LDEP d'EDI sur des pistes coplanaires classiques ($w = 300$ nm et $g = 300$ nm). b. Photographies optiques montrant l'évolution d'un actionnement LDEP d'EDI sur des pistes coplanaires en « U ».*

Jusqu'à maintenant, seulement de l'EDI a été déplacé avec ces pistes de dimensions submicroniques. Cependant, les futures investigations se concentrent sur la capacité à déplacer des polymères dilués, comme le PEI, pour reproduire les expériences exposées dans la partie 2.3.

4.2.3.2. Couplage des technologies MEMS et LDEP

En ce qui concerne la technologie implémentant les pistes LDEP sur des cantilevers, les tests de fonctionnalisation et de détection en fréquence, n'ont pas été encore effectués à l'heure actuelle. La fabrication des cantilevers est pratiquement terminée (restant uniquement le dépôt de la couche hydrophobe SiOC). Une collaboration a été mise en place avec l'équipe du Professeur Tamayo à l'Université de Madrid, spécialiste dans le domaine des NEMS/MEMS, pour mener à bien ce projet. Les expériences communes aux deux équipes devraient débuter en Septembre 2013, sachant que les protocoles de fonctionnalisation de surface par LDEP seront menés au CEA-LETI et les expériences de détection seront menées à l'Université de Madrid. L'application visée concerne le piégeage de bactéries sur des spots de PEI, à l'aplomb des cantilevers, puis la différenciation de ces bactéries par Gram+ et Gram – lors des actionnements en fréquence des cantilevers.

4.3. Conclusion

Dans ce chapitre, deux pistes principales, concernant la poursuite des travaux réalisés au cours de cette thèse, ont été décrites. Les perspectives évoquées sont étroitement associées aux deux résultats majeurs obtenus dans la partie 3 du chapitre 2 et de la partie 3 du chapitre 3.

En premier lieu, la première partie a été dédiée au développement d'une technologie à bas coût sur support souple, destinée à la fabrication de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable. En s'appuyant sur des matériaux et des équipements originaux, comme des substrats souples en Kapton ou une imprimante à jet d'encre conductrices composées de nanoparticules de cuivre, une technologie a été proposée en s'affranchissant des équipements complexes de type salle blanche. A l'heure actuelle, ces plateformes n'ont pas encore été testées, mais des résultats satisfaisants pourraient offrir des avantages supplémentaires au concept de géométrie programmable et reconfigurable imaginé dans cette étude.

En second lieu, des investigations ont été poussées, quant à l'utilisation de la technique LDEP comme méthode de fonctionnalisation de surface pour les structures résonnantes de type MEMS/NEMS. Deux nouveaux lots de fabrication salle blanche ont été lancés pour instruire, d'un côté les déplacements de liquides par LDEP sur des électrodes de largeur submicronique, et de l'autre la compatibilité des technologies MEMS et LDEP. En ce qui concerne la LDEP en dimension submicronique, des résultats préliminaires encourageant ont montré qu'il est envisageable de former des gouttes de volume de l'ordre du femtolitre sur des designs LDEP classiques dotés de structures « bumps » ou des designs possédant des géométries spécifiques. Pour l'instant, l'étude a été menée uniquement avec de l'EDI, mais elle sera poursuivie avec des solutions de polymères (par exemple le PEI) afin de reproduire les expériences réalisées dans la partie 3 du chapitre 2. Au sujet de l'intégration des technologies MEMS et LDEP sur un même composant, des réseaux de cantilevers comportant des pistes coplanaires LDEP, ont été fabriqués avec succès, conjointement avec le LIMMS / Université de Tokyo. Pour l'instant les tests fluidiques de fonctionnalisation et de détection en fréquence n'ont pas encore été instruits, mais ces travaux feront l'objet d'une collaboration avec un laboratoire spécialiste des MEMS à l'Université de Madrid.

4.4. Références

- [**Agache 2011**] V. Agache, G. Blanco-Gomez, F. Baleras, P. Caillat, “An embedded microchannel in a MEMS plate resonator for ultrasensitive mass sensing in liquid”, *Lab on a Chip*, 2011, 11, 2598-2603.
- [**Blanco-Gomez 2012**] G. Blanco-Gomez, E. Trioux, V. Agache, “Hollow square- and ring-plate MEMS oscillators embedded in a phase-locked loop for low limit of detection in liquid”, *IEEE Electron Device Letters*, 2012, 33, 609-611.
- [**Cheng 2011**] S. Cheng, Z. Wu, “A microfluidic, reversibly stretchable, large-area wireless strain sensor”, *Advanced Functional Materials*, 2011, 21, 2282-2290.
- [**Cleland 2003**] A. N. Cleland, “Foundations of nanomechanics – from solid-state theory to device applications”, Chapter 7 (“Dynamical Behavior of solids”), Springer, 2003, ISSN 1439-2674.
- [**Fan 2011**] S. K. Fan, H. Yang, W. Hsu, “Droplet-on-a-wristband: Chip-to-chip digital microfluidic interfaces between replaceable and flexible electrowetting modules”, *Lab on a Chip*, 2011, 11, 343-347.
- [**Kim 2011**] D. H. Kim, N. Lu, R. Ma, Y. S. Kim, R. H. Kim, S. Wang, J. Wu, (...), J. A. Rogers, “Epidermal electronics”, *Science*, 2011, 333, 838-843.
- [**Krupenkin 2011**] T. Krupenkin, J. A. Taylor, “Reverse electrowetting as a new approach to high-power energy harvesting”, *Nature Communications*, 2011, 2, 448.
- [**Sette 2013**] D. Sette, D. Mercier, P. Brunet-Manquat, C. Poulain, A. Blayot, « Micro Pirani pressure sensor fabricated by inkjet printing of silver nanoparticles », *Proceedings of IEEE Transducers 2013*, Barcelona, (Spain), 1783-1786.
- [**Svedberg 2004**] M. Svedberg, M. Veszeli, J. Axelsson, M. Vangbo, F. Nikolajeff, “Poly(dimethylsiloxane) microchip: microchannel with integrated open electrospray tip”, *Lab on a Chip*, 2004, 4, 322-327.

Sites Internet:

- [@10] www2.dupont.com/Kapton/en_US.
- [@11] www.fujifilmusa.com/products/industrial_inkjet_printheads/deposition-products.
- [@12] www.sunchemical.com/products/printed-circuit-products/products/conductive-inks.
- [@13] Swiss Nanoscience Institute : www.nanoscience.ch.
- [@14] www.sonoplot.com.

Conclusion générale

Dans ce manuscrit, une étude dans le domaine de la microfluidique et des laboratoires sur puces a été réalisée avec pour objectif principal la conception et la fabrication de puces microfluidiques à géométrie programmable et reconfigurable, reposant sur les principes de microfluidique digitale, la diélectrophorèse sur diélectrique et l'électromouillage sur diélectrique. Après avoir défini le contexte de l'étude dans le chapitre 1, les résultats principaux ont été présentés dans les chapitres 2 et 3, à travers différents articles, parus dans des journaux scientifiques références dans le domaine, puis une réflexion sur les perspectives associées à ces travaux a été émise dans le chapitre 4. L'étude proposée a alterné des travaux de modélisation, de conception, de fabrication, d'expérimentation et d'analyse de résultats. Les résultats majeurs susceptibles d'apporter une contribution significative dans le domaine de la microfluidique et des laboratoires sur puce sont présentés ci-après.

Dans le chapitre 2, un modèle électromécanique, permettant de décrire les comportements des liquides lors d'actionnements par LDEP ou EWOD, a tout d'abord été établi. Ce modèle a ensuite servi de base pour la conception et la fabrication de puces LDEP. Ces dernières, fabriquées au CEA-LETI, ont été testées électriquement et fluidiquement afin d'identifier les géométries et les empilements technologiques, offrant des actionnements LDEP optimisés. L'étude, menée en prenant en compte une large gamme de matériaux diélectriques et un grand nombre de paramètres, a montré que, dans des configurations et conditions spécifiques, les actionnements de liquide par LDEP offraient des performances égales, *a minima*, sur certains points, et supérieures sur d'autres par rapport à l'ensemble des études reportées jusqu'à présent dans la littérature. Enfin, un protocole de fonctionnalisation de surface par des spots de polymère de quelques microns à plusieurs dizaines de microns de diamètre, utilisant la technologie LDEP, a été mis en place. D'après les résultats obtenus, cette méthode est susceptible de concurrencer directement, en termes de performances, les méthodes de fonctionnalisation classiques, comme le « spotting » de gouttes assisté par robot ou la technique « electrospray », et ouvre de nouvelles perspectives pour des applications dans les domaines des LOC et des NEMS/MEMS.

Dans le chapitre 3, le challenge principal du sujet de thèse a été traité à l'aide de plateformes microfluidiques couplant les effets LDEP et EWOD. Plus d'une quinzaine de designs a été conçue afin d'adresser un maximum de configurations et d'applications. Dans un premier temps, les plateformes en configuration « ouverte » ont permis de produire des moules à géométrie programmable et reconfigurable pour la réalisation de puces microfluidiques en PDMS. Les résultats de cette étude

prometteuse, ont abouti, entre autres, à la réalisation de géométries de canaux complexes et typiques dans le domaine de la microfluidique, comme des jonctions en « T » ou des valves de type « Quake ». La méthode proposée demande certes à être optimisée pour concurrencer directement les méthodes de fabrication de moules pour PDMS standards. Néanmoins, elle permet de produire un grand nombre de moules avec des géométries différentes à partir d'une seule plateforme microfluidique digitale générique. Dans un second temps, les résultats les plus aboutis de ce manuscrit de thèse ont été exposés à propos du concept de géométrie programmable et reconfigurable avec un matériau tel que la paraffine. En particulier, il a été démontré que le protocole mis en place, utilisant judicieusement les effets EWOD et LDEP, donne lieu à la fabrication d'un grand nombre de puces microfluidiques, comportant des géométries de canaux complexes et variées, à partir de plateformes digitales génériques. De plus, les géométries de canaux ont pu être modifiées sur demande, grâce aux propriétés de transition de phase de la paraffine de l'état liquide à l'état solide. A notre connaissance, le concept de géométrie programmable et reconfigurable proposé dans cette partie, est l'un des plus performants reportés dans la littérature jusqu'à présent.

Les résultats obtenus dans les chapitres 2 et 3 ont ouvert de nombreuses perspectives de travail originales et prometteuses. Dans le chapitre 4, deux pistes de travail principales, ont été abordées en marge des objectifs initiaux du sujet de thèse. Elles se trouvent dans la continuité du concept de géométrie programmable et reconfigurable, utilisant la paraffine, et de la méthode de modification localisée de surface par LDEP. En premier lieu, la réflexion s'est concentrée sur le développement d'une technologie à bas coût sur support souple, destinée à la fabrication de puces microfluidique à géométrie programmable et reconfigurable. En s'appuyant sur des substrats souples en Kapton et des procédés de fabrication originaux tels que l'impression à jet d'encre conductrices composées de nanoparticules de cuivre, une technologie a été proposée. Les plateformes n'ont pas encore été testées, mais des résultats satisfaisants pourraient offrir des avantages supplémentaires au concept de géométrie programmable et reconfigurable imaginé dans cette étude. En second lieu, des nouveaux lots de fabrication salle blanche ont été lancés pour instruire, d'un côté les caractéristiques des déplacements de liquides par LDEP sur des électrodes en polysilicium de largeur submicronique, et de l'autre la compatibilité des technologies MEMS et LDEP. Des résultats préliminaires encourageants ont montré qu'il est envisageable de former des gouttes de volume de l'ordre du femtolitre sur des motifs LDEP en polysilicium. L'intégration des technologies MEMS et LDEP sur un même composant semble également envisageable puisque des réseaux de cantilevers comportant des pistes coplanaires LDEP, ont été fabriqués avec succès, conjointement avec le LIMMS / Université de Tokyo. En résumé, ces travaux de thèse ont permis d'apporter une contribution, du point de vue théorique et expérimental, sur les deux techniques de microfluidique digitale, l'électromouillage sur diélectrique et la diélectrophorèse liquide. Un nouveau concept de microfluidique à géométrie programmable et

reconfigurable a également été introduit, offrant de nouvelles perspectives dans le domaine des laboratoires sur puce et de la microfluidique.

Annexes

Annexe A : Technologies des puces silicium

A1 : Procédé global de fabrication des puces LDEP classiques

Brique Substrat

1. Substrat Si monitor 725µm
2. Substrat Marquage
3. Marque ASM Photo / ASM 300
4. Marque ASM Gravure / P5000A
5. Marque ASM Stripping

Si

6. Oxydation 1µm

SiO₂ thermique 1µm
Si

7. Gravure FAR / SEZ

SiO₂ thermique 1µm
Si
SiO₂ Thermique 400 nm

Brique M1 + vias

8. Métall Dépôt / END 5500A
9. Métall+ Marques MA8 Photo /ASM 300
10. Métall Gravure / LAM 9600A
11. Décontamination FAR / SEZ
12. Métall Stripping

Ti 10nm + AlCu 200nm
SiO₂ Thermique 1µm
Si

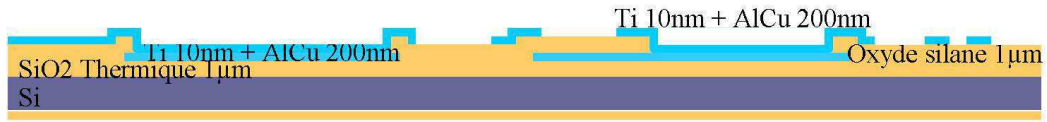
13. IMD Dépôt / CENT 5200D
14. VIAS Photo /ASM 300
15. VIAS Gravure Humide
16. VIAS Stripping

Ti 10nm + AlCu 200nm
SiO₂ Thermique 1µm
Si

Oxyde silane 1µm

Brique M2 + Passivation

17. Métal2 Dépôt/ END 5500A
18. Métal2+ Marques MA8 Photo /ASM 300
19. Métal2 Gravure /LAM 9600A
20. Décontamination FAR / SEZ
21. Métal2 Stripping



22. Passivation Dépôt / P5000B
23. Plots Photo / ASM 300
24. Plots Gravure / TEL UNITY
25. Plots Stripping



Brique ORDYL

26. Dépôt ORDYL laminage 110 µm
27. Photo ORDYL / MA8
28. Développement ORDYL
29. Dépôt SiOC 0, 100 ou 300 nm / P5000D (shadow mask)



A2 : Procédé global de fabrication des puces à géométrie programmable et reconfigurable

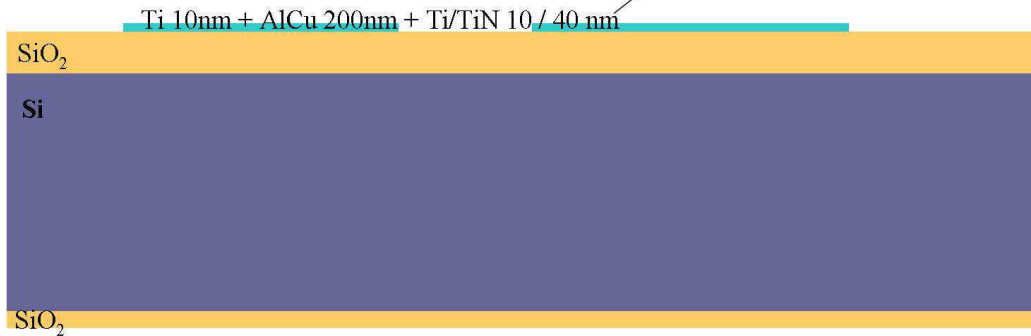
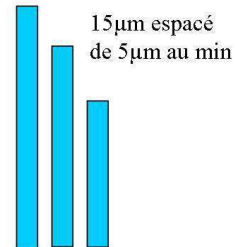
Brique Substrat

1. Substrat Si monitor 725 μ m
2. Substrat Marquage
3. Marque MA8 (et IQ300) : Photo / ASM 300
4. Marque MA8 (et IQ300) : Gravure / P5000A
5. Marque MA8 (et IQ300) : Stripping
6. Oxydation 1 μ m / VT300
7. Gravure FAR 600nm / SEZ



Brique M1

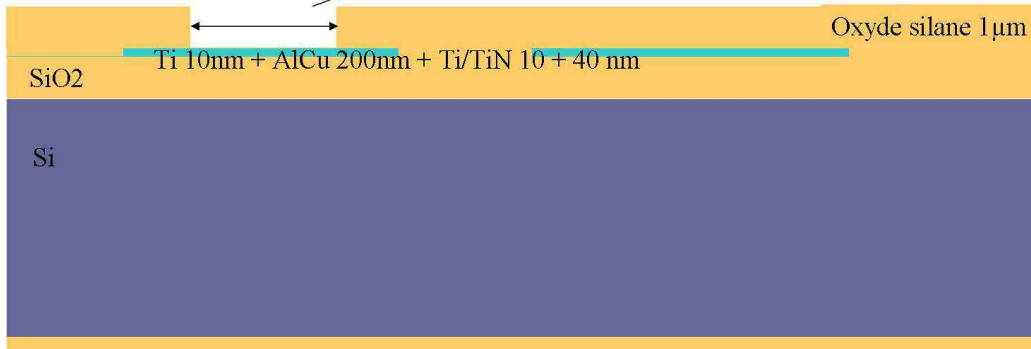
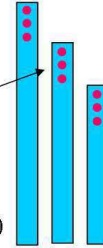
8. Métall Dépôt Ti 10nm + AlCu 200nm + Ti 10nm + TiN40nm / END 5500A
9. Photo Métall / MA8 (ou IQ300 backup)
10. Décontamination FAR
11. Métall Gravure / LAM 9600A
12. Décontamination FAR / SEZ
13. Métall Stripping / fusion + Semi1



Brique Via (1/2)

14. Dépôt Oxyde Silane HDP SiH_4 1 μm / CENT5200F
15. CMP Oxyde \rightarrow 0.3 μm oxyde sur M1 / MIRRA1
16. Dépôt Oxyde Silane 0.7 μm \rightarrow 1 μm ox sur M1 / CENT5200F
17. VIAS Photo diam 5 μm pitch 10 μm / MA8A (ou IQ300 backup)
18. Décontamination FAR
19. VIAS Gravure sèche sélective sur TiN / TEL UNITY
20. VIAS Stripping / SEMI 1

Vias 5 μm
(espacés de 10 μm)



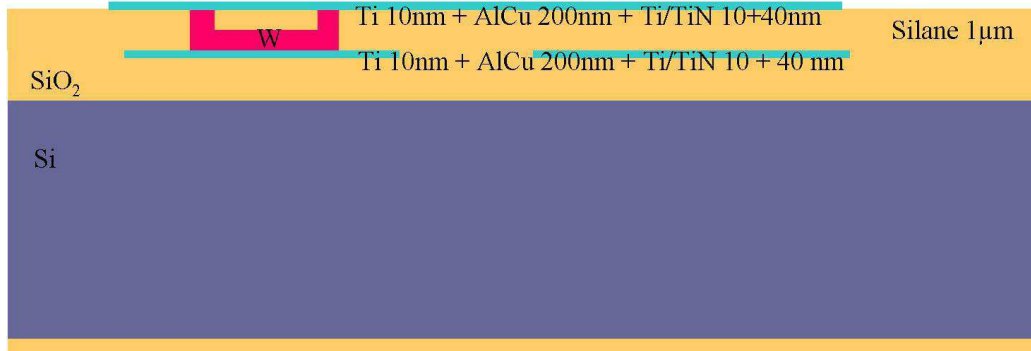
Brique Via (2/2)

21. Dépôt VIAS PC15 / END 5500A
22. Dépôt VIAS low stress W 700 nm / CENT5200A
23. Dépôt Via SiO_2 500nm HDP / CENT 5200F
24. CMP VIAS SiO_2 arrêt sur W / MIRRA1
25. CMP Vias W arrêt sur SiO_2 / M550B



26. Dépôt Métal 2 PC15 +Ti 10 + AlCu 200 + Ti 10 + TiN 40 / END5500A
27. Photo Dégage Marque / ASM300
28. Décontamination FAR
29. Dégage Marque Gravure / LAM 9600A
30. Décontamination FAR / SEZ
31. Dégage Marque Stripping / IPC + Semi1
32. Photo Métal 2 / MA8A (ou IQ300 backup)
33. Décontamination FAR
34. Gravure Métal 2 / LAM 9600A
35. Décontamination FAR / SEZ
36. Métal2 Stripping / IPC + Semi1

Brique Métal 2



Brique Passivation

37. Dépôt Oxyde LDEP (SiN) / P5000B
38. Photo Passivation / MA8 (ou IQ300 backup)
39. Décontamination FAR
40. Gravure Passivation / Tel unity1
41. Stripping / IPC + Semi1



Brique Ordyl / SiOC

42. Dépôt ORDYL laminage 33, 55 ou 110 μ m
43. Photo ORDYL / MA8
44. Développement ORDYL
45. Dépôt SiOC 100 nm / P5000D (shadow mask)



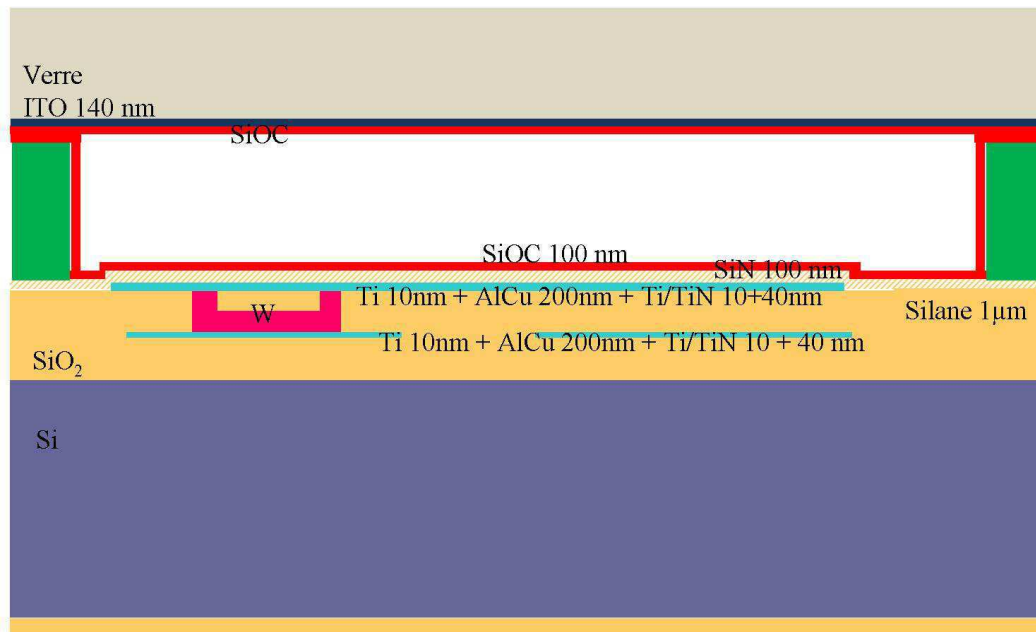
Brique Capot

1. Substrat Verre (percé)
2. Décontamination / nettoyage FAV FAR
3. Dépôt ITO 140 nm
4. Recuit ITO 1 h / TEMPRESS6
5. Dépôt SiOC 30 ou 100 nm



Brique assemblage

1. Sérigraphie colle silicon : assemblage substrat Si – capot verre



A3 : Procédé global de fabrication des puces LDEP à dimension submicronique

Brique Substrat

1. Substrat Si monitor 725 μ m
2. Substrat Marquage
3. Marque ASM Photo / ASM 300
4. Marque ASM Gravure / P5000A
5. Marque ASM Stripping

Si



6. Oxydation 1 μ m

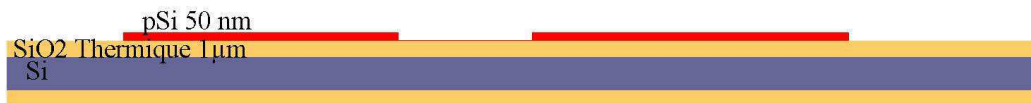
SiO₂ thermique 1 μ m
Si



Brique M1 + Passivation

7. Métal1 Dépôt pSi 50 nm / Tel Alpha 2
8. Métal1 + Marques MA8 Photo /ASM 300
9. Métal1 Gravure / CENT AP1
10. Métal1 Stripping / IPC + Scepter

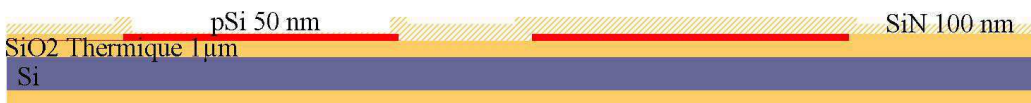
pSi 50 nm
SiO₂ Thermique 1 μ m
Si



11. Dépôt SiN 100 nm / P5000B
12. Passivation Photo /ASM 300
13. Passivation Gravure / Tel Unity1
14. Passivation Stripping / IPC + Scepter
15. Nettoyage / Raider 4B + Décontamination FAR / SEZ

pSi 50 nm
SiO₂ Thermique 1 μ m
Si

SiN 100 nm



Brique M2

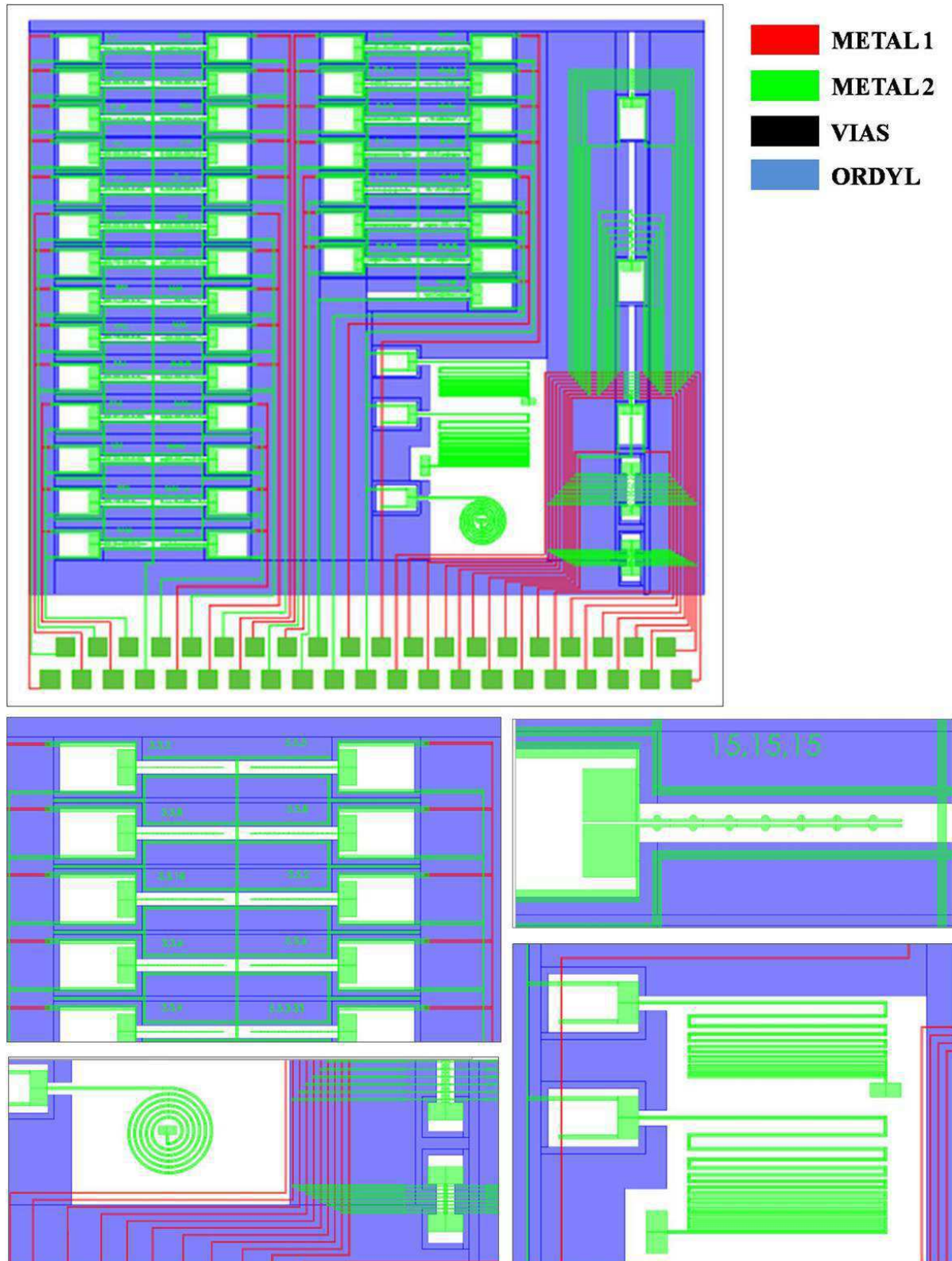
11. Métal2 Dépôt AlSi 400 nm / END 5500B
12. Métal2 Photo /ASM 300
13. Métal2 Gravure Humide / P52
14. Métal2 Stripping

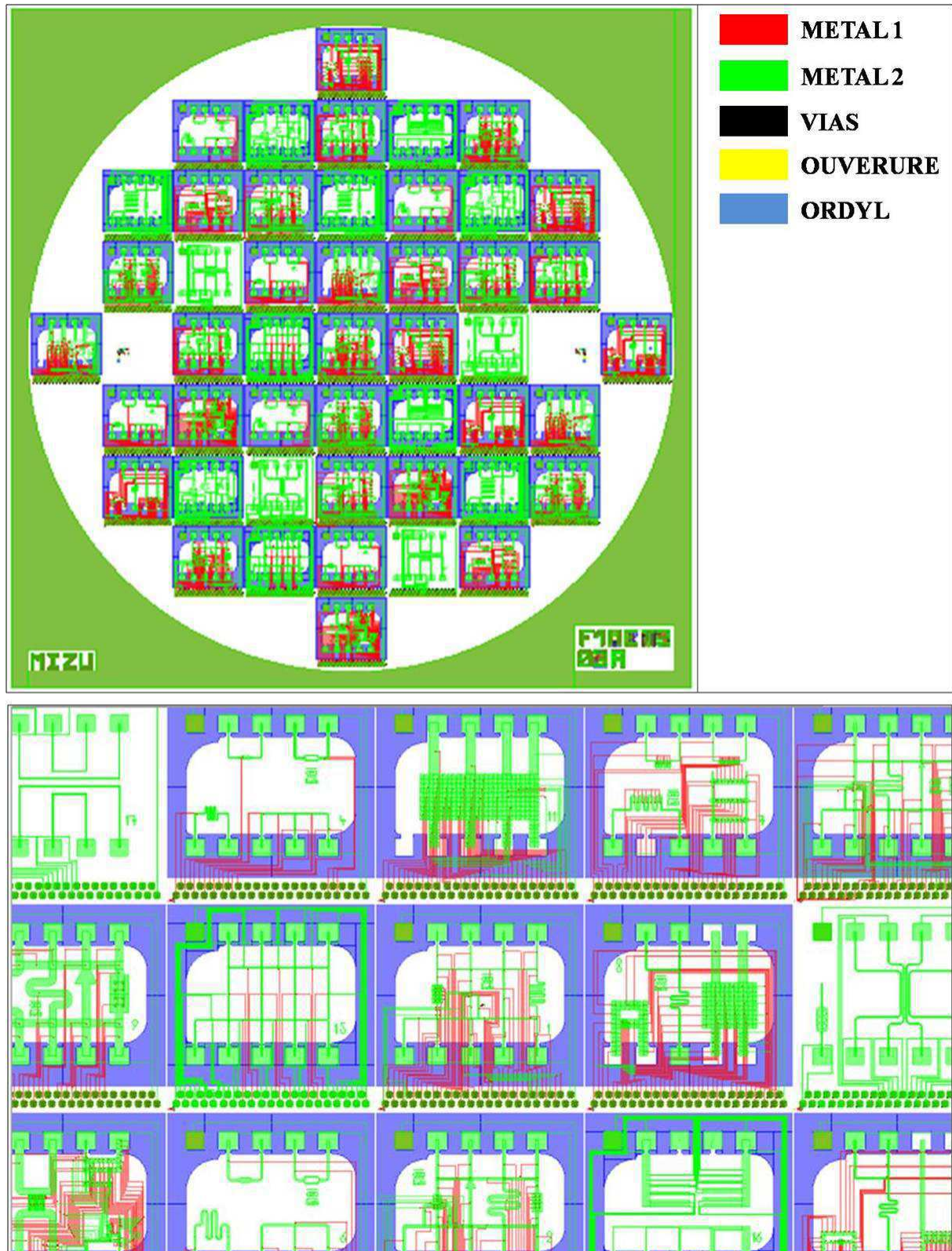
AlSi 50 nm
SiO₂ Thermique 1 μ m
Si

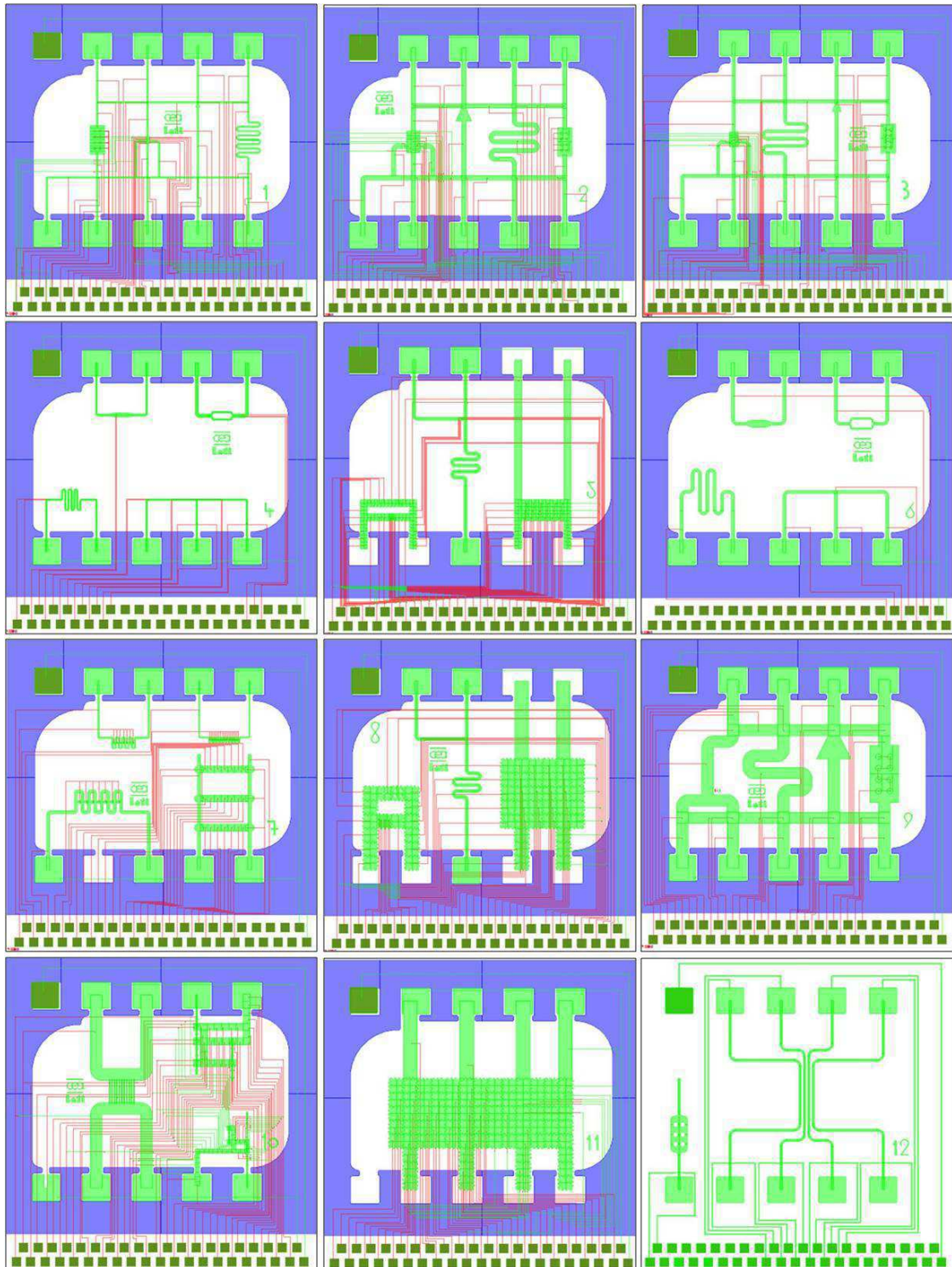
pSi 50 nm
SiN 100 nm

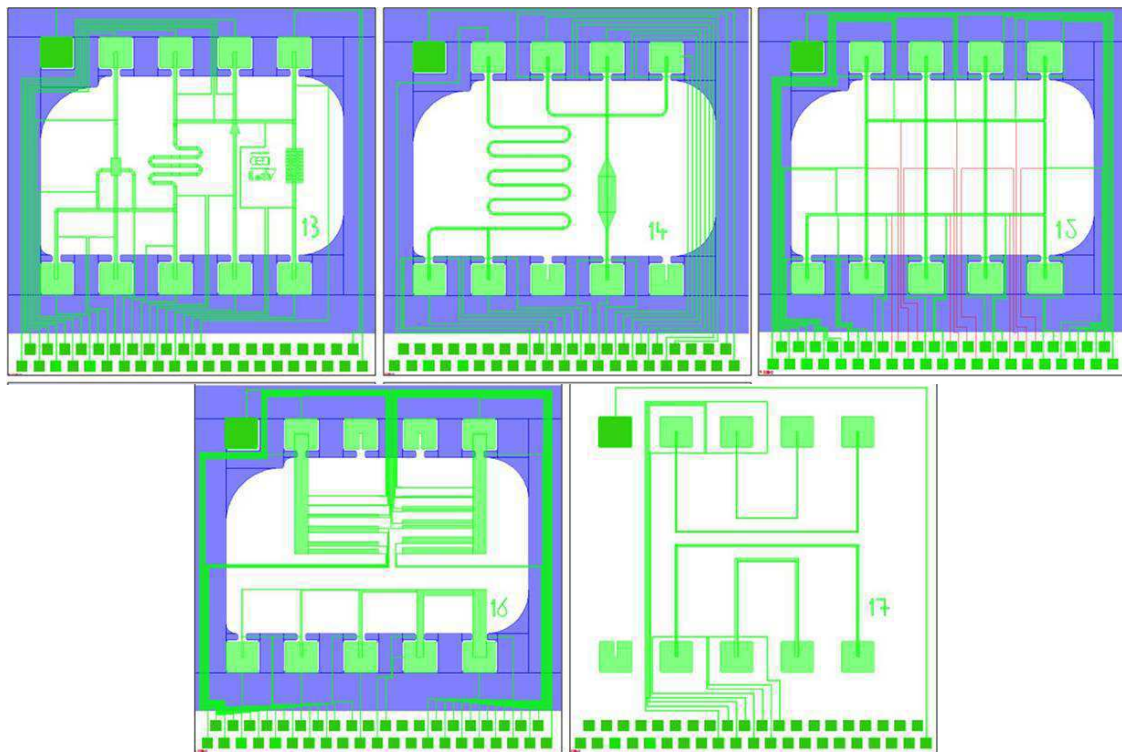


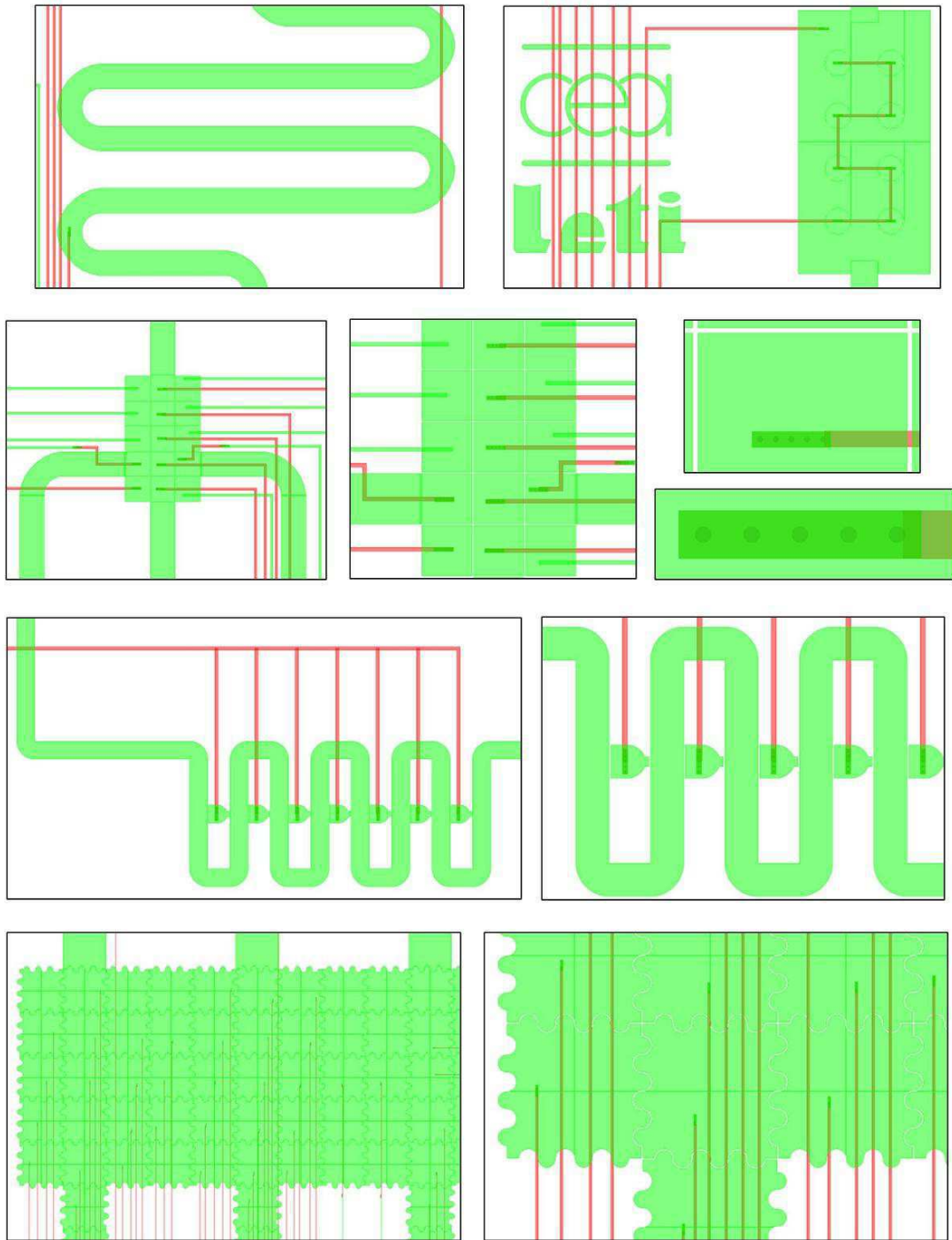
B1 : Jeu de masques des puces LDEP classiques



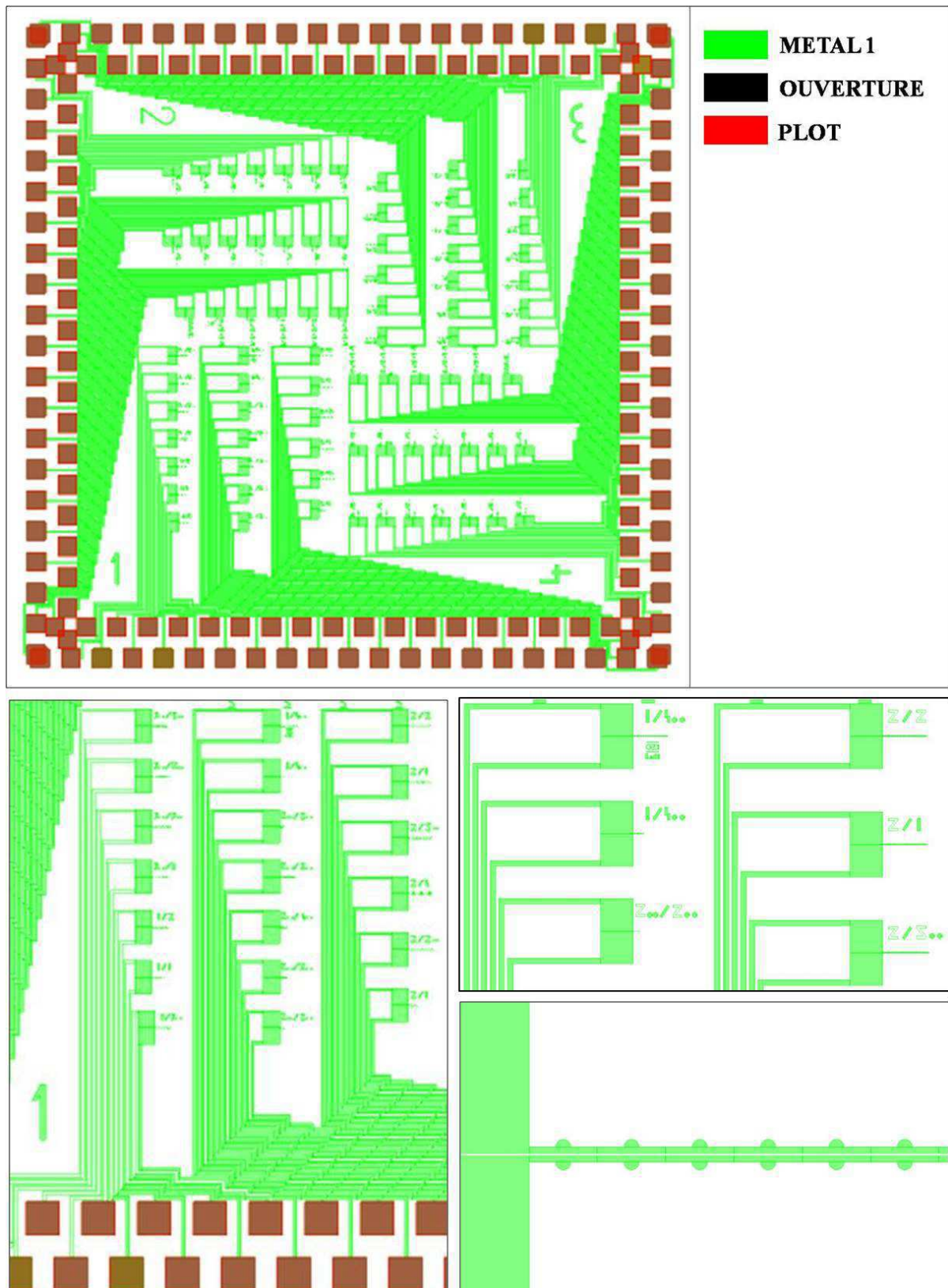
B2 : Jeu de masques des puces à géométrie programmable et reconfigurable







B3 : Jeu de masques des puces LDEP à dimension submicronique



Annexe C : Communications scientifiques

Articles scientifiques dans des journaux à comité de lecture:

1. **R. Renaudot**, V. Agache, Y. Fouillet, G. Laffite, L. Jalabert, M. Kumemura, D. Collard, H. Fujita, "Programmable and reconfigurable microfluidic chip", *Lab on a Chip*, **2013**, 13, 4517-4524, doi: 10.1039/C3LC50850A. *Part of the themed collection: Lab on a Chip Top 10%, and journal cover of issue 23.*
2. **R. Renaudot**, Y. Fouillet, L. Jalabert, M. Kumemura, D. Collard, H. Fujita, V. Agache, "Programmable LDEP technology to fabricate versatile master molds for PDMS continuous-flow microfluidic applications", *Microfluidics and Nanofluidics*, **2013**, in press, doi: 10.1007/s10404-013-1256-z.
3. **R. Renaudot**, T. Nguyen, Y. Fouillet, D. Jary, M. Kumemura, L. Jalabert, D. Collard, H. Fujita, V. Agache, "Alternative method for local surface functionalization using liquid dielectrophoresis: an application with polyethyleneimine polymer for bacteria trapping onto a surface", *RSC Advances*, **2013**, 3, 9214-9218, doi: 10.1039/C3RA40700D.
4. **R. Renaudot**, V. Agache, Y. Fouillet, M. Kumemura, L. Jalabert, D. Collard, H. Fujita, "Performances of a broad range of dielectric stacks for liquid dielectrophoresis transduction", *Microfluidics and Nanofluidics*, **2013**, 15, 297-307, doi: 10.1007/s10404-013-1156-2.
5. **R. Renaudot**, B. Daunay, M. Kumemura, V. Agache, L. Jalabert, D. Collard, H. Fujita, "Optimized micro devices for liquid-dielectrophoresis (LDEP) actuation of conductive solutions", *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2013**, 177, 620-626, doi: 10.1016/j.snb.2012.11.049.
6. B. Daunay, P. Lambert, L. Jalabert, M. Kumemura, **R. Renaudot**, V. Agache and H. Fujita, "Effect of Substrate Wettability in Liquid Dielectrophoresis (LDEP) Based Droplets Generation: Theoretical Analysis and Experimental Confirmation", *Lab on a Chip*, **2012**, 12, 361, doi: 10.1039/c1lc20625g.
7. **R. Renaudot**, V. Agache, B. Daunay, P. Lambert, M. Kumemura, Y. Fouillet, D. Collard and H. Fujita, "Optimization of Liquid DiElectroPhoresis (LDEP) Digital Microfluidic Transduction for Biomedical Applications", *Micromachines*, **2011**, 2(2), 258-273, doi: 10.3390/mi2020258.

Brevets:

1. US 2013/0112,559, FR1160186, **R. Renaudot**, V. Agache, "Device and method for handling drops", published the 9th May 2013.
2. N° E.N :12 62930, **R. Renaudot**, V. Agache, Y. Fouillet, "formation of a microfluidic array", déposé le 28 Décembre **2012**.

Conférences internationales:

1. **R. Renaudot**, T. Nguyen, Y. Fouillet, L. Jalabert, M. Kumemura, D. Collard, H. Fujita, V. Agache, “Local surface modification at the microscale enabled by liquid dielectrophoresis”, *17th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μTAS 2013)*, 27-31 Oct, Freiburg - Black Forest (Germany). Poster presentation.
2. **R. Renaudot**, V. Agache, Y. Fouillet, M. Kumemura, L. Jalabert, D. Collard and H. Fujita, “Fast continuous paraffin wax channel-based microfluidic chips fabrication using liquid dielectrophoresis and electrowetting”, *17th International Conference on Solide-State Sensors, Actuators and Microsystems (IEEE Transducers) 2013*, 16-20 June, Barcelona (Spain). Poster presentation.
3. **R. Renaudot**, V. Agache, L. Jalabert, M. Kumemura, D. Collard, H. Fujita, “Performances of High-K dielectric materials (Al_2O_3 , HfO_2 , ZrO_2) for Liquid Dielectrophoresis (LDEP) microfluidic devices”, *16th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μTAS 2012)*, 28 Oct-1 Nov, Okinawa (Japan). Poster presentation.
4. **R. Renaudot**, Y. Fouillet, V. Agache, L. Jalabert, M. Kumemura, D. Collard, H. Fujita, “New approach for continuous based-channels microfluidic chips fabrication using EWOD and/or LDEP transductions”, *8th International Meeting on Electrowetting*, 21-23 June **2012**, Athens, Greece. Poster presentation. **Best poster award**.

Conférences nationales:

1. **R. Renaudot**, V. Agache, Y. Fouillet, M. Kumemura, L. Jalabert, D. Collard, H. Fujita. “Programmable and reconfigurable geometry microfluidic chips using EWOD/LDEP actuations”, *LIMMS Workshop*, 16-17 May **2013**, Paris, France. Poster presentation.
2. **R. Renaudot**, V. Agache, B. Daunay, P. Lambert, M. Kumemura, Y. Fouillet, D. Collard, H. Fujita. “Optimization of LDEP digital microfluidic transduction for biological applications”, *GDR micro/nano fluidique*, 23 May, **2011**, Lyon, France. Poster presentation.
3. B. Daunay, **R. Renaudot**, P. Lambert, V. Agache, D. Collard, H. Fujita. “Optimization of LDEP based devices for bio applications”. Poster presentation, *LIMMS Workshop*, 10 Mars **2011**, Bordeaux, France. Poster presentation.

Chapitre de livre:

1. J. Berthier, Micro-drops and Digital Microfluidics, Second Edition, *Elsevier*, **2013**, contribution to Chapter 6: “Introduction to Liquid Dielectrophoresis”.

RÉSUMÉ

Dans le domaine des Lab-on-a-chip (LOC), la géométrie des canaux d'une puce microfluidique est souvent spécifique à la réalisation d'un protocole donné. La géométrie d'une puce est définie à l'étape de conception, avant les étapes de fabrication (généralement longues et coûteuses), et ne peut être modifiée *a posteriori*. Ce constat devient problématique lorsque la géométrie ne répond pas de façon satisfaisante au cahier des charges et qu'un nouveau lot de fabrication doit être démarré afin de redimensionner la puce. Pour pallier cet inconvénient, nous proposons de développer des puces microfluidiques génériques dont la géométrie est programmable et reconfigurable. Ce concept s'appuie largement sur les deux techniques de microfluidique digitale, l'électromouillage sur diélectrique (EWOD) et la diélectrophorèse liquide (LDEP).

La première voie d'étude se concentre sur la technique de microfluidique LDEP. Tout d'abord, un modèle électromécanique, décrivant les comportements des liquides lors d'actionnements par LDEP ou EWOD, est établi. Ce modèle sert ensuite de base pour la conception et la fabrication de designs LDEP. Ces derniers sont testés afin d'identifier les géométries et les empilements technologiques, offrant des actionnements LDEP optimisés. L'étude, qui prend en compte un grand nombre de paramètres, montre que, avec des configurations et conditions spécifiques, les actionnements de liquide par LDEP offrent des performances égales, *a minima*, sur certains points, et supérieures sur d'autres par rapport à l'ensemble des études reportées dans la littérature. Enfin, un protocole de fonctionnalisation de surface par des spots de polymère de quelques microns à plusieurs dizaines de microns de diamètre, utilisant la technologie LDEP, est décrit. Cette méthode est susceptible de concurrencer directement les méthodes de fonctionnalisation classiques.

La seconde voie d'étude traite du concept de géométrie programmable et reconfigurable, à l'aide de plateformes microfluidiques couplant les effets LDEP et EWOD. Dans un premier temps, les plateformes en configuration « ouverte » permettent de produire des moules à géométrie programmable pour la réalisation de puces microfluidiques en PDMS. Les résultats de cette étude prometteuse aboutissent, entre autres, à la réalisation de géométries de canaux complexes et typiques dans le domaine de la microfluidique (jonctions en « T » et valves de type « Quake »). Dans un second temps, les résultats les plus aboutis de ce manuscrit sont exposés à propos du concept de géométrie programmable et reconfigurable en utilisant de la paraffine. Un protocole spécifique, exploitant judicieusement les déplacements de liquides par EWOD et LDEP, donne lieu à la fabrication d'un grand nombre de puces microfluidiques, comportant des géométries de canaux complexes et variées. Dans les deux cas, un grand nombre de géométries peut être généré à partir d'une seule plateforme microfluidique digitale générique.

Les résultats obtenus ouvrent des perspectives de travail originales et prometteuses, dont certaines d'entre elles sont abordées en marge des objectifs initiaux. La première se trouve dans la continuité du concept de géométrie programmable et reconfigurable, en proposant une technologie à bas coût (substrat souple en Kapton et impression d'électrodes avec de l'encre conductrice). La seconde perspective instruit la compatibilité des technologies comportant des structures résonantes de type MEMS et des structures métalliques LDEP (en polysilicium) à l'échelle submicronique.

MOTS-CLÉS :

Diélectrophorèse liquide
Electromouillage sur diélectrique
Force électromécanique

Matériaux High-k
Microfluidique digitale / continue
Paraffine / Colle UV

Formation de microgouttes
Fonctionnalisation de surface
Fluidique programmable / reconfigurable

ABSTRACT

In the field of lab-on-a-chip (LOC) systems, the channel geometry of a microfluidic chip is often specific to perform a given protocol. The chip geometry is hence defined at the design step, before the fabrication steps (generally time consuming and expensive) and cannot be thereafter modified. This fact becomes an issue when the geometry does not fit satisfactorily to the specifications and a new batch of fabrication has to be started, to size afresh the microfluidic chip. To overcome this inconvenient we propose to develop a new generation of microfluidic chips with a programmable and reconfigurable geometry. This concept is widely based on both digital microfluidic techniques, the electrowetting on dielectrics (EWOD) and the liquid dielectrophoresis (LDEP) actuations.

The first investigation is focused on the microfluidic technique LDEP. First, an electromechanical model for liquids behaviours during a EWOD or LDEP actuation is established. This model is then used as a basis for the LDEP patterns design and fabrication. The LDEP patterns are tested to identify the geometries and dielectric layers stacks which give optimized LDEP actuations. By taking into account a broad parameters range, the study shows that, within a precise setup and specific conditions, the LDEP actuations can have equal performances at the minimum, or better performances than those reported in the overall scientific literature until now. Finally, a surface functionalization protocol by polymer spots (diameter size ranging from a few microns to several dozens of microns) utilizing the LDEP technology is described. This method is likely to compete directly with the standard functionalization tools.

The second investigation is dealing with the programmable and reconfigurable geometry concept, thanks to microfluidic platforms which get together both EWOD and LDEP technologies on a same component. Firstly, the microfluidic platform in a single plate configuration allows providing master molds with a programmable geometry for the PDMS microfluidic chip fabrication. The results about this promising study lead to the processing of complex channels geometries, typically used in the microfluidic field. Secondly, the more exciting results are exposed about the programmable and reconfigurable microfluidic concept, by using advantageously the paraffin material. A specific protocol which takes advantages of LDEP and EWOD liquids displacements produces a lot of various and different microfluidic chips with complex channels shapes. For both applications, a single generic microfluidic platform can generate a wide number of different geometries, which can be modified partially or totally thereafter.

The obtained results open up novel and promising work prospects, which one of them are approached on the fringe of the initial purposes. The first one belongs to the continuity of the programmable and reconfigurable by suggesting a low cost technology based on flexible Kapton substrate and inkjet printing of silver nanoparticles. The second one investigates the technologies compatibility between MEMS/NEMS resonating structures and LDEP metal structures (in polysilicon) at the submicronic scale.

KEYWORDS :

Liquid Dielectrophoresis
Electrowetting on dielectric
Electromechanical force

High-k materials
Digital / Continuous microfluidic
Paraffin / UV glue

Droplets generation
Surface functionalization
Programmable / Reconfigurable fluidic

